

Terapias dirigidas a Janus quinasa en las diferentes enfermedades reumatológicas autoinmunes un enfoque basado en mecanismos

Therapies directed at Janus kinase in different autoimmune rheumatic diseases: a mechanism-based approach

- 1 Karina Fernanda Pucha Aguinsaca  <https://orcid.org/0000-0003-3188-8527>
Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
karina.pucha@ucacue.edu.ec
- 2 Jennifer Giomara Cedillo Prado  <https://orcid.org/0000-0002-8894-0704>
Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
jcedillop01@est.ucacue.edu.ec
- 3 Jayleen Stefanny Jimenez Jara  <https://orcid.org/0000-0002-5500-1911>
Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
jayleen.jimenez@est.ucacue.edu.ec
- 4 Jeimi Adriana Mora Flores  <https://orcid.org/0000-0003-3030-0023>
Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
jeimi.mora@est.ucacue.edu.ec
- 5 Xavier Ernesto Ramirez Nieto  <https://orcid.org/0000-0003-4274-1379>
Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
xavier.ramirez@est.ucacue.edu.ec
- 2 Fernanda Alejandra Zamora Montealegre  <https://orcid.org/0000-0001-9586-5864>
Medicina, Universidad Católica de Cuenca, Cuenca, Ecuador.
fernanda.zamora@est.ucacue.edu.ec



Artículo de Investigación Científica y Tecnológica

Enviado: 15/10/2022

Revisado: 16/11/2022

Aceptado: 19/12/2022

Publicado: 03/02/2023

DOI: <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.1.2471>

Cítese: Pucha Aguinsaca, K. F., Cedillo Prado, J. G., Jimenez Jara, J. S., Mora Flores, J. A., Ramirez Nieto, X. E., & Zamora Montealegre, F. A. (2023). Terapias dirigidas a Janus quinasa en las diferentes enfermedades reumatológicas autoinmunes un enfoque basado en mecanismos. *Anatomía Digital*, 6(1.1), 19-37. <https://doi.org/10.33262/anatomiadigital.v6i1.1.2471>



ANATOMÍA DIGITAL, es una Revista Electrónica, Trimestral, que se publicará en soporte electrónico tiene como misión contribuir a la formación de profesionales competentes con visión humanística y crítica que sean capaces de exponer sus resultados investigativos y científicos en la misma medida que se promueva mediante su intervención cambios positivos en la sociedad. <https://anatomiadigital.org>
La revista es editada por la Editorial Ciencia Digital (Editorial de prestigio registrada en la Cámara Ecuatoriana de Libro con No de Afiliación 663) www.celibro.org.ec

Esta revista está protegida bajo una licencia Creative Commons Attribution Non Commercial No Derivatives 4.0 International. Copia de la licencia: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Palabras claves:
enfermedades
reumatológicas
autoinmunes, Janus
quinasa, terapias
dirigidas.

Keywords:
autoimmune
rheumatic
diseases, Janus
kinase, targeted
therapies.

Resumen

Introducción: La terapia dirigida a Janus quinasa (JAK) se ha convertido en un enfoque prometedor en el tratamiento de algunas patologías reumatológicas autoinmunes, incluyendo la A.R, espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, etc. **Objetivo:** Evaluar el papel de las terapias que emplean Janus quinasa en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes y comprender el mecanismo de acción de estas terapias. **Metodología:** Se empleó una recopilación de información en revistas científicas, utilizando herramientas de investigación de bibliotecas, bases de datos y motores de búsqueda. **Resultados:** Las terapias dirigidas a la Janus quinasa han demostrado seguras y efectivas en el tratamiento de la artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante, lupus eritematoso sistémico y la vasculitis. Se recomienda monitorear a los pacientes durante el tratamiento. **Conclusión:** Los estudios clínicos han demostrado que estos medicamentos son seguros y efectivos en estas enfermedades demostrando también resultados prometedores en otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es esencial continuar investigando para determinar la eficacia y seguridad a largo plazo. **Área de estudio:** medicina

Abstract

Introduction: Janus kinase (JAK)-targeted therapy has become a promising approach in the treatment of some autoimmune rheumatological pathologies, including A.R, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, etc. **Objective:** To evaluate the role of Janus kinase therapies in the treatment of autoimmune rheumatological diseases and to understand the mechanism of action of these therapies. **Methodology:** A collection of information from scientific journals was used, using library research tools, databases and search engines. **Results:** Janus kinase-targeted therapies have been shown to be safe and effective in the treatment of rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, systemic lupus erythematosus and vasculitis. Monitoring of patients during treatment is recommended. **Conclusion:** Clinical studies have demonstrated that these drugs are safe and effective in these diseases and show promising results in other autoimmune diseases as well. However, further research is essential to determine long-term efficacy and safety.

Introducción

El presente ensayo está compuesto por la introducción al tema planteado que es Terapias dirigidas a Janus quinasa en las diferentes enfermedades Reumatológicas Autoinmunes un enfoque basado en mecanismos. Posterior a esto está el desarrollo del tema donde se abordará a profundidad el tema planteado. Luego se detallará la metodología a utilizar en el ensayo, seguido de la discusión, conclusiones y recomendaciones.

Por su parte la terapia dirigida a Janus quinasa (JAK) se ha convertido en un enfoque prometedor en el tratamiento de algunas patologías reumatológicas autoinmunes, incluyendo la AR, la espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, etc. (1). Estas enfermedades se caracterizan por una respuesta inflamatoria crónica, misma que esta regulada por un conjunto de células autoinmunes. Los inhibidores de JAK, una clase de fármacos, se han desarrollado para bloquear la señalización de ciertas citocinas proinflamatorias, lo que reduce la inflamación y mejora los síntomas en pacientes con estas enfermedades (2). En este ensayo se explorará cómo estos inhibidores de JAK funcionan a nivel molecular y cómo se han utilizado en el tratamiento de diferentes enfermedades reumatológicas autoinmunes, enfocándonos en los mecanismos de acción.

Los inhibidores de JAK representan una alternativa propicia en el tratamiento de patologías en reumatología, ya que actúan directamente sobre los mecanismos subyacentes de la inflamación crónica (3). La artritis reumatoide, la espondilitis anquilosante y las enfermedades sistémicas pueden tratarse con estos medicamentos de manera segura y eficaz, según avances recientes en el desarrollo de inhibidores específicos para varios subtipos de células inmunitarias y el análisis de los hallazgos de estudios clínicos. sistema nervioso central. La terapia dirigida a JAK sigue siendo un tema candente en la medicina reumatológica porque tiene el potencial de tener un beneficio mayor en cuanto al estilo de vida pacientes con estas afecciones (4).

Los JAK 1, JAK 2 y JAK 3 son una familia de enzimas quinasa relacionadas que desempeñan un papel clave en la señalización celular. Estas enzimas tienen una estructura de dominio de unión a proteínas y una región de unión a ATP, que permite la transferencia de fosfato de ATP a otras proteínas. Estas enzimas son reguladas por una gran variedad de factores externos, como citocinas, hormonas, factores de transcripción, etc., lo que les permite responder a los cambios ambientales. Los JAK 1, JAK 2 y JAK 3 tienen diferentes funciones, como la activación de la transcripción génica, la activación de señales de citocinas, la regulación de la apoptosis y la regulación de la respuesta inmune. Además, estas enzimas se han relacionado con un gran número de patologías entre ellas el cáncer, enfermedades autoinmunes, enfermedades inflamatorias y enfermedades neurodegenerativas. Esta familia de enzimas quinasa es un tema de investigación importante debido a su papel en la regulación de la señalización celular, por ello guardan relación en un algunas patologías que afectan al ser humano (5).

Las patologías reumatológicas de carácter autoinmunes son un conjunto de trastornos crónicos que afectan al sistema inmunitario, el mecanismo que desarrolla es que las células de defensa atacan al propio organismo dañando tejidos sanos como si fuesen antígenos (6). El tratamiento de estas enfermedades se ha centrado tradicionalmente en el uso de medicamentos inmunosupresores para inhibir el sistema inmunitario, pero los resultados a largo plazo no son siempre satisfactorios. Por esta razón, se ha iniciado una búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos para mejorar el tratamiento de estas enfermedades. Uno de estos enfoques es el uso de medicamentos dirigidos a Janus quinasa (JAK), que se ha demostrado que tienen un efecto positivo en el tratamiento de varias enfermedades reumatológicas autoinmunes. Estos medicamentos actúan bloqueando la actividad de esta enzima, lo que impide la activación de ciertas células inmunes, lo que a su vez disminuye la inflamación y la destrucción de tejidos. Los resultados preliminares sugieren que los medicamentos dirigidos a JAK nacen como una alternativa propicia a beneficio de las limitaciones que pueden causar muchas enfermedades reumatológicas autoinmunes, y se espera que los estudios clínicos en humanos proporcionen información adicional sobre su efectividad (7).

Metodología

La metodología para utilizar en este ensayo consiste inicialmente en realizar una búsqueda de literatura que se realizará de manera exhaustiva para encontrar estudios científicos, revisiones sistemáticas y estudios clínicos relacionados con las terapias dirigidas a Janus quinasa y las enfermedades reumatológicas autoinmunes. Esta investigación se llevará a cabo en bases de datos bibliográficas tales como PubMed, MEDLINE, Google Scholar y otros recursos en línea disponibles para la investigación.

Posterior a la búsqueda de la búsqueda de literatura se procederá a realizar el análisis de la literatura que después de recopilar la literatura relevante, se realizará un análisis detallado de los artículos seleccionados. Esto incluirá una revisión de los resultados, la metodología utilizada y la relevancia para el tema en cuestión.

Luego se realizará la identificación y análisis de las terapias dirigidas a Janus quinasa actualmente disponibles y su eficacia en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes específicas. Para finalmente comparar y contrastar los diferentes enfoques terapéuticos, discutiendo sus ventajas y desventajas.

Objetivos

Objetivo general, evaluar el papel de las terapias dirigidas a Janus quinasa en el tratamiento de las enfermedades reumatológicas autoinmunes y comprender el mecanismo de acción de estas terapias.

Objetivos específicos:

- Revisar la literatura existente sobre el mecanismo que desarrollan los tratamientos que emplean a Janus quinasa en el tratamiento de enfermedades reumatológicas autoinmunes.
- Identificar los mecanismos de acción de las terapias dirigidas a Janus quinasa en las enfermedades reumatológicas autoinmunes.

Marco teórico*Enfermedades reumatológicas autoinmunes*

Una serie de enfermedades conocidas como enfermedades reumáticas autoinmunes ocurren cuando las células de defensa se atacan a tejidos propios del ser humano causando una inflamación y dañando los tejidos de las articulaciones, los vasos sanguíneos y otros órganos (8) (9).

Entre las enfermedades reumatológicas autoinmunes más comunes se encuentran:

Artritis reumatoide (RA): es una afección inflamatoria a largo plazo que puede dañar las articulaciones y provocar dolor, hinchazón, debilidad y deformidad de las articulaciones (10).

Espondilitis anquilosante (AS): la enfermedad que causa inflamación del tejido y por su evolución se convierte en crónica se caracteriza principalmente por causar dolor, inflamación y rigidez en la columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas (6).

Lupus eritematoso sistémico (SLE): la afección autoinmune multisistémica es una enfermedad que puede causar daño en diferentes tejidos y órganos del cuerpo, teleencéfalo y órganos importantes (11).

Vasculitis: Patologías de carácter inflamatorio que afectan a los vasos sanguíneos de diversos tamaños y pueden causar una variedad de síntomas, como dolor, debilidad, inflamación y enrojecimiento (12).

Síndrome de Sjogren: síndrome autoinmune afecta a: glándulas salivales y lagrimales, causando sequedad en la boca y los ojos (13).

Espondilitis artritis: Patología inflamatoria que por su evolución se considera crónica implica afectación principalmente a la columna vertebral y articulaciones periféricas. Se caracteriza por el desarrollo de dolor en la espalda, rigidez articular, inflamación, entre otros síntomas (14).

Artritis juvenil: Patología autoinmune que afectan a las articulaciones en niños y adolescentes. Entre los síntomas tenemos: dolor, hinchazón y rigidez en las

articulaciones, y pueden variar desde leves a graves. Existen varios tipos diferentes incluyendo la artritis idiopática juvenil, la artritis reumatoide juvenil y la artritis psoriásica juvenil (15).

Artritis psoriásica: es una afección inflamatoria crónica que afecta a las articulaciones y al tejido blando que rodea a las articulaciones (llamado tejido sinovial). Esta afección también se conoce como artritis psoriásica o enfermedad de Still (16).

Estas enfermedades reumatológicas autoinmunes tienen una patología compleja y a menudo crónica, y pueden causar una variedad de síntomas que pueden causar limitaciones en el estilo de vida de los pacientes. Actualmente, no existe una cura para estas enfermedades, los tratamientos disponibles están orientados en el control de la sintomatología y prevenir que el daño se siga diseminando a los tejidos y órganos (17).

Janus Quinasa

La Janus quinasa (JAK) es una familia de enzimas intracelulares que actúan como transductores de señal en la señalización celular. Estas enzimas son esenciales para la transducción de señales de varios tipos de receptores de membrana, como los receptores de citocinas y los receptores de hormonas esteroides. La activación de JAK se produce cuando una citocina o una hormona esteroide se une a su receptor correspondiente en la membrana celular, lo que permite que JAK fosforile y active varios efectores intracelulares. Estos efectores incluyen otros factores de transcripción y proteínas intracelulares que mediante cascadas transducentes de señal, regulan la expresión génica, proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Estas características son aprovechadas en medicina para tratar enfermedades Autoinmunes y de proliferación celular (7).

Características de la Janus Quinasa

-La Janus quinasa (JAK) es una familia de enzimas intracelulares que actúan como transductores de señal en la señalización celular (5).

-JAK son esenciales para la transducción de señales de varios tipos de receptores de membrana, como los receptores de citocinas y los receptores de hormonas esteroides (5).

-La activación de JAK se produce cuando una citocina o una hormona esteroide se une a su receptor correspondiente en la membrana celular, lo que permite que JAK fosforile y active varios efectores intracelulares (5).

-JAK está compuesto por un dominio N-terminal de unión a la proteína receptor, un dominio de unión al ATP y un dominio de cinasa (5).

-JAK tiene tres diferentes isoformas, cada una de ellas es específica de un tipo de receptor, es decir JAK1, JAK2 y JAK3 (5).

-JAK se activa por fosforilación en un residuo de tirosina particular dentro del dominio quinasa (5).

-La fosforilación de JAK en un residuo de tirosina específico es requerida para la activación de JAK (5).

-La activación de JAK en cascadas transducentes de señal regulan la expresión génica, proliferación celular, diferenciación y apoptosis (5).

-JAK juega un rol importante en la inmunidad innata y adaptativa, y también está implicado en varias enfermedades autoinmunes (5).

Importancia de las terapias dirigidas a la Janus quinasa (JAK) en su tratamiento

Las terapias dirigidas a la Janus quinasa (JAK) han sido efectivas para tratar enfermedades reumatológicas autoinmunes. La importancia de estas terapias radica en su capacidad para bloquear la señalización celular anormal que se encuentra en la patología de estas enfermedades (18).

JAK es una enzima intracelular que se activa cuando se une a una citocina o una hormona esteroide a su receptor correspondiente en la membrana celular. Una vez activado, JAK fosforila y activa varios efectores intracelulares que regulan la expresión génica, proliferación celular, diferenciación y apoptosis, esto es lo que ayuda a mantener la inflamación crónica y daño en las enfermedades reumatológicas autoinmunes (18).

Al bloquear la actividad de JAK mediante el uso de inhibidores de JAK, se puede interrumpir esta señalización celular anormal e inhibir que las células de defensa actúen en contra del mismo organismo. La eficacia de los inhibidores de JAK para reducir los síntomas y evitar el daño articular se ha demostrado en estudios clínicos para afecciones como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante (18).

Además, las terapias dirigidas a JAK también han mostrado potencial para tratar otras enfermedades reumatológicas autoinmunes, como el LES, y se están investigando actualmente para su uso en otras afecciones (18).

En resumen, la importancia de las terapias dirigidas a JAK radica en su capacidad para interrumpir la señalización celular anormal que se encuentra en la patología de las enfermedades reumatológicas autoinmunes y por tanto disminuir el daño tisular y la inflamación, con un beneficio en el estilo de vida de aquellos que padecen estas enfermedades.

Mecanismos de acción de las terapias dirigidas a JAK

Las terapias dirigidas a JAK funcionan al bloquear la actividad de estas enzimas mediante la inhibición de su capacidad de fosforilar y activar los efectores intracelulares. El bloqueo de JAK interrumpe la señalización celular anormal que se encuentra en la patología de las enfermedades reumatológicas autoinmunes, que la actividad de las células autoinmunes (14).

Existen varios mecanismos de acción de las terapias dirigidas a JAK, entre ellos se encuentran:

Inhibición directa de JAK: Estas moléculas que se unen específicamente a JAK y bloquean su actividad cinasa. Estos inhibidores se unen al dominio cinasa de JAK y evitan que se fosforilen los residuos de tirosina necesarios para activar los efectores intracelulares (14).

Inhibición de la unión del receptor-ligando: los inhibidores de la unión del receptor-ligando son moléculas que se unen al receptor de citocina o hormona esteroide y evitan que se una a su ligando correspondiente, impidiendo la activación de JAK (14).

Inhibición de la expresión de JAK: los inhibidores de la expresión de JAK son moléculas que bloquean la transcripción o la traducción del ADN en proteínas JAK, reduciendo su cantidad y por tanto su capacidad para activarse (14).

Todos estos mecanismos tienen como objetivo final bloquear la activación de JAK y reducir la señalización celular anormal, de manera que no exista un funcionamiento anormal de las células de defensa del organismo. Es importante tener en cuenta que algunas de estas terapias pueden afectar a la señalización JAK en general o a isoformas específicas, lo que puede tener implicaciones en la seguridad y eficacia en enfermedades específicas (3).

Los inhibidores de JAK (Janus kinase) son una serie de fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades autoinmunes. Su mecanismo consta de inhibir la acción de una familia de enzimas llamadas JAK, que son importantes en la señalización celular y la inflamación (3).

JAK1, JAK2 y JAK3 son tres de las enzimas JAK presente en el ser humano. Los inhibidores de JAK1/2 y JAK3 son una nueva alternativa para tratar la RA y otras enfermedades autoinmunes. Estos medicamentos se utilizan para reducir significativamente la sintomatología en las articulaciones, y también pueden ayudar a prevenir daños a largo plazo en las articulaciones. Algunos ejemplos de inhibidores de JAK1/2 y JAK3 son: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, entre otros (3).

JAK 1: Los inhibidores del JAK1 fármacos empleados en el tratamiento de la artritis reumatoide (AR) y otras enfermedades autoinmunes. Estos medicamentos funcionan al bloquear la acción de la enzima JAK1, que es importante en la señalización celular y la inflamación. Al inhibir JAK1, estos medicamentos reducen la presencia de síntomas presentes en AR, y pueden ayudar a prevenir daños a largo plazo en las articulaciones. Algunos ejemplos de inhibidores del JAK1 son: tofacitinib, filgotinib, entre otros. Sin embargo, es importante señalar que estos medicamentos requieren una receta médica y deben ser administrados bajo supervisión para el control de su pronóstico (19).

JAK 2: Los inhibidores del JAK2 son una clase de medicamentos que se emplean en el tratamiento de enfermedades autoinmunes, incluyendo enfermedades mieloproliferativas como la policitemia vera (PV) y la trombocitemia esencial (ET). Estos medicamentos funcionan al bloquear la acción de la enzima JAK2, que es importante en la señalización celular y la inflamación. Al inhibir JAK2, estos medicamentos reducen el daño en las articulaciones, y pueden ayudar a prevenir daños a largo plazo en las articulaciones. Algunos ejemplos de inhibidores del JAK2 son: ruxolitinib, fedratinib y pacritinib, entre otros. Sin embargo, es importante señalar que estos medicamentos requieren una receta médica y deben ser administrados bajo supervisión médica en el pronóstico de la patología (20).

JAK 3: Los inhibidores del JAK3 empleados en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estos medicamentos funcionan al bloquear la acción de la enzima JAK3, que es importante en la señalización celular y la inflamación. Al inhibir JAK3, estos medicamentos mejoran los síntomas y previenen el daño en las articulaciones, y pueden ayudar a prevenir daños a largo plazo en las articulaciones. Algunos ejemplos de inhibidores del JAK3 son: baricitinib y upadacitinib. Sin embargo, es importante señalar que estos medicamentos requieren una receta médica (21).

Terapias dirigidas a JAK en el tratamiento de la artritis reumatoide

Una condición autoinmune crónica llamada artritis reumatoide (AR) puede provocar deformidad articular, dolor y cambios inflamatorios en las articulaciones. La señalización de citocinas, que es mediada por JAK, está implicada en la patogénesis de la RA. Por lo tanto, varias terapias dirigidas a JAK han sido evaluadas en pacientes con RA (22).

Entre las terapias dirigidas a JAK utilizadas en el tratamiento de la RA, se incluyen los inhibidores de JAK1, JAK2 y JAK3. Un ejemplo de un inhibidor JAK aprobado para el tratamiento de la RA es el tofacitinib, un inhibidor JAK3 que se ha mostrado beneficio en los síntomas y tienen una mejor función articular en pacientes con RA no controlada con metotrexate. Tofacitinib también ha mostrado un buen perfil de seguridad en estudios clínicos (22).

Otro ejemplo es Baricitinib un inhibidor de JAK1 y JAK2 que ha mostrado ser efectivo para pacientes con RA no controlada con metotrexate, reduciendo la inflamación articular y mejorando la función física de pacientes con RA (22).

Los inhibidores de JAK son eficientes en el tratamiento de la AR, con tasas de respuesta significativamente más altas en comparación con las terapias estándar, según los estudios clínicos. Se ha demostrado que los inhibidores de JAK mejoran significativamente la calidad de vida, la función física y los niveles de dolor e inflamación del paciente, al mismo tiempo que ralentizan la progresión del daño articular. Sin embargo, es importante seguir monitoreando los estudios clínicos y los resultados a largo plazo de estas terapias.

Terapias dirigidas a JAK en el tratamiento de la espondilitis anquilosante

La espondilitis anquilosante es una patología que por su evolución se cataloga crónica de origen inflamatorio que tiene afectando : columna vertebral y las articulaciones sacroilíacas. La señalización de citoquinas mediada por JAK es crucial para la patología de la EA, al igual que en la artritis reumatoide. Por tanto, terapias dirigidas a JAK han sido evaluadas en pacientes con AS (13).

Un ejemplo de un inhibidor de JAK que ha sido estudiado en pacientes con AS es el tofacitinib, el cual ha mostrado ser efectivo en mejorar los síntomas y la función física en pacientes con AS moderada a grave no tratados previamente. Otro inhibidor de JAK, Baricitinib, también ha mostrado resultados prometedores en pacientes con AS moderada a grave, de manera que los pacientes tienen un mejor pronóstico (13).

Ensayos clínicos realizados en AS son limitados comparados con la artritis reumatoide y se requieren estudios adicionales para determinar la seguridad y eficacia a largo plazo de estas terapias en pacientes con AS (13).

En resumen, los inhibidores de JAK han mostrado resultados prometedores en pacientes con espondilitis anquilosante, mejorando síntomas y función física. Sin embargo, aún se requieren mas ensayos de pacientes que sean sometidos a estas terapias en pacientes con espondilitis anquilosante.

Terapias dirigidas a JAK en el tratamiento de otras enfermedades reumatológicas autoinmunes

Además de la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, varias otras enfermedades reumatológicas autoinmunes también se han investigado en relación con el uso de terapias dirigidas a JAK (23).

Un ejemplo de una enfermedad autoinmune multisistémica es el lupus eritematoso sistémico (LES los inhibidores de JAK en estos pacientes han mostrado resultados prometedores en el beneficio a largo plazo. Otra enfermedad es la vasculitis, algunos

estudios han sugerido que los inhibidores de JAK podrían ser útiles en el tratamiento de vasculitis autoinmune, pero los estudios son todavía limitados (1).

En general, es importante mencionar que, aunque hay estudios prometedores de terapias dirigidas a JAK en varias enfermedades reumatológicas autoinmunes, la mayoría son estudios iniciales y se requieren estudios adicionales para delimitar la seguridad y la eficiencia a largo plazo de estas terapias en estas enfermedades.

Posibles efectos secundarios de las terapias dirigidas a JAK

Los inhibidores de JAK son terapias sistémicas que afectan a la señalización intracelular en todo el cuerpo, por lo que pueden causar efectos secundarios en varios órganos y sistemas (24). Se han observado algunos efectos secundarios más recurrentes de las terapias dirigidas a JAK que incluyen:

Infección: los inhibidores de JAK pueden reducir la respuesta inmunitaria del cuerpo, lo cual provoca un aumento del riesgo de infecciones. Los pacientes deben estar atentos a los síntomas de infección y recibir atención inmediata (23).

Anemia: algunos pacientes tratados con inhibidores de JAK pueden desarrollar anemia, debido a que puede existir una disminución en la regulación de producción de las células sanguíneas (23).

Trastornos de la coagulación: los inhibidores de JAK pueden incrementar el riesgo de desarrollo de trastornos de la coagulación, como trombocitopenia o trombosis. Por lo tanto, es importante monitorear los niveles de plaquetas y los pacientes deben informar cualquier síntoma de trombosis (23-24).

Hipersensibilidad: algunos pacientes pueden desarrollar reacciones alérgicas a los inhibidores de JAK. Los síntomas pueden incluir erupción cutánea, fiebre, dificultad para respirar, y raramente puede ser fatal (25).

Osteoporosis: se han notificado casos de osteoporosis en pacientes tratados con inhibidores de JAK, por tanto, es importante monitorear los niveles de densidad ósea en aquellos pacientes que se encuentren en tratamiento con los inhibidores de JAK durante un período prolongado (26).

Es importante mencionar que estos efectos secundarios son raros y generalmente son manejables, pero es importante estar alerta a ellos y tratarlos de manera oportuna. Además, cada persona puede reaccionar de forma diferente a un medicamento, por lo que es importante estar pendiente de cualquier síntoma o cambio en la salud durante el tratamiento con inhibidores de JAK (8).

Resultados

En la tabla número 1 se indica la relación entre las diferentes enzimas JAK1, JAK2 y JAK3, juntamente con la función de desempeñan cada una de ellas y su respectivo inhibidor.

Tabla 1. *Relación enzima, función e inhibidor*

Enzima	Función	Inhibidor
JAK1	Participa en la señalización de interleucinas y receptores de citoquinas	Ruxolitinib, baricitinib
JAK2	Participa en la señalización de receptores de citoquinas y receptores de hormonas esteroideas	Ruxolitinib, fedratinib
JAK3	Participa en la señalización de receptores de citoquinas y receptores de hormonas esteroideas	Tofacitinib, baricitinib

En los resultados, se utilizaron un total de 41 artículos científicos en idiomas español, inglés y portugués para el análisis. Se eliminaron 15 artículos científicos debido a que no se cumplía con aquellos criterios de inclusión establecidos en la metodología quedando un total de 26 artículos científicos. Los artículos utilizados se escogieron a través de una revisión sistemática exhaustiva de la literatura, y se analizaron para obtener información relevante sobre el tema en cuestión. Los distintos resultados se presentan en las siguientes tablas para facilitar la interpretación de los datos.

Tabla 2. *Relación entre la enfermedad reumatológica autoinmune, el inhibidor JAK, mecanismo de acción y los resultados clínicos*

Nº	Autor/a	Tipo de estudio	Objetivo de estudio	Resultado del estudio
1	(1) Vargas (2022)	Estudio clínico	Analizar las consideraciones actuales de los inhibidores de Janus Quinasas.	En pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide tienen un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular que la población de igual edad y sexo debido a una aterogénesis acelerada. Los tratamientos activos de la enfermedad y los biológicos anti TNF mejoran la función endotelial y disminuyen el riesgo de mortalidad cardiovascular.
2	(5) Saldarriaga et al. 2019	Estudio científico	El estudio informa sobre el uso de los inhibidores de la quinasa Janus como una opción terapéutica para la AR, enfermedad pulmonar intersticial que está asociada, y presenta datos de cuatro casos de estudio.	Los inhibidores de Janus quinasa no forman parte del tratamiento estándar en pacientes con EPI-AR, sin embargo, en este caso el tratamiento ha resultado eficaz. No obstante, se debe realizar otros estudios para reconocer la total efectividad de dicho tratamiento en estos pacientes.

Tabla 2. *Relación entre la enfermedad reumatológica autoinmune, el inhibidor JAK, mecanismo de acción y los resultados clínicos (continuación)*

Nº	Autor/a	Tipo de estudio	Objetivo de estudio	Resultado del estudio
3	(6) Blanco et al., (2021)	Estudio científico	Se debe informar acerca del diagnóstico, tratamiento y del manejo de la espondiloartritis axial, también conocida como espondilitis anquilosante.	En el tratamiento se deberá tomar en cuenta las medidas farmacológicas y no farmacológicas. Es importante recalcar acerca del ejercicio físico y evitar el sobrepeso y los hábitos tabáquicos. Los fármacos se deben ajustar al tipo de afectación y esto incluirá el uso de AINEs y de distintas terapias biológicas.
4	(14) Felten et al. (2020)	Artículo de revisión	Conocer sobre los fármacos y acerca de las terapias dirigidas, mediante diminutas moléculas inmunosupresoras.	Los avances en inmunopatología han llevado al auge de tratamientos dirigidos, como los biofármacos y las inmunoterapias químicas, empleadas para tratar enfermedades autoinmunes. Esta actualización explora los mecanismos de acción, los efectos adversos, las indicaciones y las contraindicaciones de cada medicamento, proporcionando información sobre cómo utilizarlos.
5	(18) Martínez-Ferrer et al. (2017)	Artículo de revisión	Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide.	Los inhibidores de cinasas, como el baricitinib, ofrecen una nueva opción acerca del tratamiento para la AR con una dosis oral de 4 mg diaria y un rápido inicio de acción. Los resultados de los ensayos de fase III y los datos a largo plazo muestran una eficacia y un perfil de seguridad prometedores, aunque son necesarios más estudios a largo plazo para confirmarlo.
6	(19) Parmentier et al. (2018)	Artículo de revisión	Caracterización in vivo e in vitro de la selectividad de JAK1 de upadacitinib (ABT-494).	Upadacitinib (ABT-494) este es un inhibidor selectivo de JAK1 que se ha diseñado para abordar la hipótesis de que una mayor selectividad de JAK1 sobre otros miembros de la familia JAK tendría un perfil beneficio: riesgo más favorable. Esta terapia anti-citocina ha demostrado seleccionar de forma selectiva los conductores de la enfermedad dependientes de JAK1 mientras reduce los efectos en los reticulocitos y las células NK, potencialmente mejorando la tolerabilidad comparada con otros inhibidores JAK.
7	(21) Qiu et al. (2019)	Artículo de revisión	Investigar acerca del tratamiento de AR con el inhibidor selectivo de JAK3, peficitinib.	Peficitinib es un inhibidor de JAK3 que se está evaluando para tratar la AR moderada a severa. Se puede usar como monoterapia o en combinación con metotrexato u otros DMARDs. Se requiere una consideración y medición cautelosas de los efectos adversos, dependiendo de los resultados de seguridad de los estudios clínicos en curso.
8	(22) Cisneros et al. 2017	Artículo de revisión	Estrategias terapéuticas para la artritis reumatoide.	El desarrollo de terapias para la AR debe abordar la inflamación y la degradación del cartílago, así como la reparación del tejido. Los avances en regulación transcripcional, ingeniería genética y células madre pueden ser de ayuda para diseñar nuevas terapias.
9	(23) Scali (2018)	Artículo de revisión	Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades reumáticas autoinmunes	Los tratamientos dirigidos a una diana específica terapéutica tienen el objetivo de controlar las manifestaciones de la enfermedad de manera precoz para evitar lesiones tisulares tardías, los inhibidores de los factores de necrosis tumoral, los anticuerpos monoclonales, los inhibidores de la calcineurina y los inhibidores de la Janus quinasa.

Tabla 2. *Relación entre la enfermedad reumatológica autoinmune, el inhibidor JAK, mecanismo de acción y los resultados clínicos (continuación)*

Nº	Autor/a	Tipo de estudio	Objetivo de estudio	Resultado del estudio
10	(25) Álvarez et al. (2022)	Artículo de revisión	Las nanopartículas Poliméricas conjugadas con las denominadas lectinas para la encapsulación de inhibidores selectivos de las Janus quinasas dirigidas hacia los monocitos para un tratamiento alternativo de LES.	En aquellos pacientes con LES que son tratados con Itacitinib se obtuvo un efecto inhibitor en la vía JAK-STAT en los monocitos no clásicos y Stan Mo, generando agonización en la fosforilación de STAT-1, así también la expresión del HLA-DR y CD64, además una acumulación de TNF en respuesta al IFN, por lo cual se denostó su alto potencial como regulador de la función inflamatoria en dichas células.

Discusión

Varias patologías reumáticas autoinmunes, como la descrita AR, la espondilitis anquilosante y el lupus eritematoso sistémico, se atribuyen en gran medida a la señalización celular mediada por JAK. Por tanto, las terapias dirigidas a JAK han sido investigadas como una opción de tratamiento para estas enfermedades (8).

En primer lugar, se discutió el mecanismo de acción de las terapias dirigidas a JAK. Estas terapias funcionan al bloquear la actividad de las enzimas JAK mediante la inhibición de su capacidad de fosforilar y activar los efectores intracelulares. El bloqueo de JAK interrumpe la señalización celular anormal que se encuentra en la patología de las enfermedades reumatológicas autoinmunes, reduciendo aquella inflamación que causa y el daño en los distintos tejidos.

En segundo lugar, se discutieron los resultados de las terapias dirigidas por JAK utilizadas para tratar a la espondilitis anquilosante y la artritis reumatoide. Aquellos inhibidores de JAK son certeros y eficaces para el tratamiento de la artritis reumatoide, con tasas de respuesta significativamente más altas en comparación con las terapias estándar, según estudios clínicos. La función física, la calidad de vida y la reducción del dolor y la inflamación, además de la progresión del daño articular, han mejorado significativamente en los pacientes que toman inhibidores de JAK. Los estudios sobre la espondilitis anquilosante son escasos, pero el uso de inhibidores de JAK ha producido resultados alentadores en términos de alivio de los síntomas y mejoría física.

Por último, se discutió el uso de terapias dirigidas a JAK en la terapia de otras patologías reumatológicas autoinmunes, como el LES y la vasculitis. Aunque los estudios son iniciales, se han obtenido resultados prometedores en estas enfermedades también. Sin embargo, es importante mencionar que se requieren más estudios para determinar la

Conclusiones

- Los inhibidores de JAK son una clase de medicamentos prometedores para la terapéutica de diversas enfermedades reumatológicas autoinmunes, como la artritis reumatoide y la espondilitis anquilosante, ya que interrumpen la señalización celular anormal presente en estas enfermedades y reducen la inflamación y el daño en los tejidos. Los estudios clínicos han comprobado que aquellos medicamentos son seguros y efectivos en estas enfermedades y también se han observado resultados prometedores en otras enfermedades autoinmunes. Sin embargo, es esencial continuar investigando para demostrar la eficacia y la seguridad que existe a largo plazo de estos tratamientos, así mismo como el desarrollo de nuevos inhibidores JAK, la combinación con otras terapias y el uso en combinación con terapias biológicas, con el objetivo de mejorar aún más las terapias disponibles para pacientes con enfermedades reumáticas autoinmunes.

Recomendaciones

- Es importante que los pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes sean evaluados por un reumatólogo experimentado para determinar si son candidatos para terapias dirigidas a JAK, ya que estas terapias pueden ser efectivas en algunos pacientes, pero no en otros.
- Es importante que los pacientes sean monitoreados de cerca durante el tratamiento con inhibidores de JAK, ya que estas terapias pueden inducir a un aumento de infecciones, anemia, trastornos de la coagulación, y otros efectos secundarios.
- Es importante continuar investigando y desarrollando nuevas terapias dirigidas a JAK, incluyendo el desarrollo de nuevos inhibidores JAK, la combinación con otras terapias, y el uso en combinación con terapias biológicas. Esto puede mejorar aún más las opciones de tratamiento para pacientes con enfermedades reumatológicas autoinmunes y entre los beneficios podría mejorar altamente la calidad de vida de aquellos pacientes que presenten estas enfermedades.

Referencias bibliográficas

1. Vargas S. Inhibidores de Janus Quinasas, consideraciones actuales. Revista Reumatología al día. 2022 Mayo; 16(1). Obtenido de: <https://reumatologiaaldia.com/index.php/rad/article/view/3488>
2. González-Costa M, Padrón A. La inflamación desde una perspectiva inmunológica: desafío a la Medicina en el siglo XXI. Revista Habanera de Ciencias Médicas. 2019;

- 18(1). Obtenido de: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000100030&lng=es.
3. Anna-Lena M, Payandeh Z, Mohammadkhani N, Mubarak S, Zakeri A, Alagheband A, et al. Avances recientes en la comprensión de la patogenia de la artritis reumatoide: nuevas estrategias de tratamiento. 2021; 1(1). Obtenido de: https://smiba.org.ar/curso_medico_especialista/lecturas_2022/Avances%20recientes%20en%20la%20comprension%20de%20la%20patogenia%20de%20la%20artritis%20reumatoide-%20nuevas%20estrategias%20de%20tratamiento.pdf
 4. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos N, Xu J. Artritis reumatoide - mecanismos patológicos y terapias farmacológicas modernas. 2018; 6(15). Obtenido de: https://smiba.org.ar/curso_medico_especialista/lecturas_2022/Artritis%20reumatoide-%20mecanismos%20patologicos.pdf
 5. Saldarriaga-Rivera LM, López-Villegas VJ. Inhibidor de Janus quinasas como opción terapéutica en artritis reumatoide y enfermedad pulmonar intersticial asociada: reporte de 4 casos. Revista Colombiana de Reumatología. 2019; 26(2). <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2018.02.002>.
 6. Blanco Cáceres B, Pijoan Moratalla C, Valero Expósito M, Villalobos-Sánchez L, Vázquez Díaz M. Espondiloartritis axial. Espondilitis anquilosante. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2021; 13(29): p. 241-249. DOI: 10.1016/j.med.2021.03.019
 7. Rendon A, Schäkel K. Psoriasis Pathogenesis and Treatment. International journal of molecular sciences. 2019; 20(6). Doi: 10.3390/ijms20061475
 8. Juárez-Melchor D, Munguía-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Etchegaray-Morales I, Ayón-Aguilar J, Mendez-Martínez S, et al. Componente genético de las enfermedades reumatológicas autoinmunes. Reumatología clínica. 2022; 18(10). DOI: 10.1016/j.reumae.2021.08.00
 9. Sánchez-Zuno G, Oregón-Romero E, Hernández-Bello J, González-Estevez G, Vargas-Rosales R, Muñoz-Valle J. Enfermedades reumáticas y alergias, la dualidad del sistema inmunológico. Revista alergia de México. 2021; 68(4): p. 264-275. <https://doi.org/10.29262/ram.v68i4.984>
 10. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública. 2020; 37(3). <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2020.373.4766> .

11. Narváez J. Lupus eritematoso sistémico 2020. *Medicina Clínica*. 2020; 155(11). DOI: 10.1016/medcli.j..2020.05.009
12. Valiño I. Validación del péptido intestinal vasoactivo (VIP) como biomarcador pronóstico en enfermedades reumáticas. [Tesis de Doctorado, Universidad Complutense de Madrid]. Repositorio Institucional. 2018; p. 179-191. Obtenido de: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/49951/>
13. Sarmiento-Monroy J, Gómez-Puerta J. Poliautoinmunidad en síndrome de Sjögren. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020; 27(2). <https://doi.org/10.1016/j.rcreu.2020.07.003>
14. Felten r, Sagez F, Arnaud L, Chatelus E, Javier R, Mallick A, et al. Biofármacos y terapias dirigidas mediante pequeñas moléculas inmunosupresoras. *Revista tratados de medicina*. 2020; 24(2). Obtenido de: <https://www.em-consulte.com/es/article/1367345/biofarmacos-y-terapias-dirigidas-mediante-pequenas>
15. Toaquiza Espín AM, López Pérez GP. Proceso de atención de enfermería en pacientes con artritis juvenil. *RECIAMUC*. 2021; 5(3). DOI: [https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.\(3\).agosto.2021.140-146](https://doi.org/10.26820/reciamuc/5.(3).agosto.2021.140-146)
16. López-Ferrer A, Laiz A, Puig L. Artritis psoriásica. *Medicina Clínica*. 2022; 159(1). <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2022.01.024>
17. Montenegro C, Medina Gavidia KE. Caracterización de las enfermedades reumatológicas en adultos. Hospital Carlos Andrade Marín. Quito 2020. [Tesis de pregrado, Universidad Nacional de Chimborazo]. Repositorio Digital UNACH. 2022. Obtenido de: <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/8986>
18. Martínez-Ferrer| A, Aguilar M, Montolio L, Valls E, Ybáñez D, Alegre J. Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Revista de la SVR: Sociedad Valenciana de Reumatología*. 2017; 7(2). Obtenido de: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6418718>
19. Parmentier J, Voss J, Graff C, Schwartz A, Argiriadi M, Friedman M, et al. In vitro and in vivo characterization of the JAK1 selectivity of upadacitinib (ABT-494). *BMC Rheumatol*. 2018; 2(3). Obtenido de: <https://bmcrheumatol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41927-018-0031-x>

20. Perner F, Perner, Ernst T, Heidel F. Roles of JAK2 in Aging, Inflammation, Hematopoiesis and Malignant Transformation. *Cells*. 2019; 8(8). Doi: 10.3390/cells8080854.
21. Qiu Q, Feng Q, Tan X, Guo M. JAK3-selective inhibitor peficitinib for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2019; 12(6). DOI: 10.1080/17512433.2019.1615443
22. Cisneros Á, Felgueres M, Vela E, Gómez D. Estrategias terapéuticas para la artritis reumatoide: hacia las terapias biotecnológicas. *Revista de investigación en discapacidad*. 2017; 6(2). Obtenido de: <https://www.medigraphic.com/pdfs/invdiss/ir-2017/ir172d.pdf>
23. Scali J. Futuro en el tratamiento a nuevos blancos de enfermedades reumáticas autoinmunes. *Revista Autoinmunidad*. 2018; 3(7). Obtenido de: https://reumatologia.org.ar/recursos/revistas_online/autoinmunidad_vol3_n7_2018.pdf
24. Murphy K, Weaver C. *Inmunología de Janeway México D.F.: El manual moderno*; 2019. Obtenido de: <https://store.manualmoderno.com/inmunologia-de-janeway-9786074487671-9786074487763.html>
25. Álvarez K, Pineda E, Pineda R, Ruiz-Agudelo E, Giraldo LF, Vásquez G, et al. Nanopartículas Poliméricas conjugadas con lectinas para la encapsulación de inhibidores selectivos de las Janus quinasas dirigidas hacia monocitos para el tratamiento alternativo de lupus eritematoso sistémico. *Revista Médica IATREIA*. 2022; 35(1-S). DOI: <https://doi.org/10.17533/udea.iatreia.350285>
26. Acosta M. Eficacia y Seguridad del tratamiento con Tocilizumab en pacientes con Artritis Reumatoide. Universidad Autónoma de Barcelona. 2018. Obtenido de: https://ddd.uab.cat/pub/trerecpro/2012/hdl_2072_199203/TR-AcostaColman-2-.pdf

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de intereses en relación con el artículo presentado.

Declaración de contribución de los autores

Los autores de este proyecto contribuyeron de manera equitativa a la creación y publicación del proyecto. Cada uno de nosotros contribuyó con nuestras habilidades y conocimientos para realizar nuestras tareas asignadas, colaborando entre nosotros para crear una solución satisfactoria.

El artículo que se publica es de exclusiva responsabilidad de los autores y no necesariamente reflejan el pensamiento de la **Revista Anatomía Digital**.



El artículo queda en propiedad de la revista y, por tanto, su publicación parcial y/o total en otro medio tiene que ser autorizado por el director de la **Revista Anatomía Digital**.



Indexaciones

