

**EDITORIAL**

# Inhibidores de Janus Quinasas, consideraciones actuales

**Sara Viviana Vargas López**

Hospital de Especialidades OmniHospital  
Guayaquil-Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-0001-1282>

Los resultados del estudio clínico de seguridad *Oral Surveillance* publicados en 2022, realizado a petición de la administración de drogas y alimentos (*FDA: Food and Drugs Administration U.S* por sus siglas en inglés), debido al riesgo observado de elevación de lípidos, de eventos mayores cardiovasculares (*MACE: Major Adverse Cardiovascular Events* por sus siglas en inglés) y de cáncer en pacientes con artritis reumatoide (AR) que recibieron tofacitinib en comparación con aquellos que recibieron terapia inhibitoria del factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor: TNF* por sus siglas en inglés), han traído repercusión sobre el posicionamiento de los *jakinibs* (inhibidores de la janus quinasas) en la estrategia actual del tratamiento de la artritis reumatoide.

*Oral Rheumatoid Arthritis Trial (ORAL) Surveillance* fue un ensayo aleatorizado, abierto, de no inferioridad, posautorización, el punto final del estudio fue de seguridad, durante 4 años, en pacientes con artritis reumatoide activa a pesar del tratamiento con metotrexato, de 50 años de edad o más y con al menos un factor de riesgo cardiovascular que fueron asignados al azar en una proporción de 1: 1: 1 para recibir tofacitinib oral en una dosis de 5 o 10 mg dos veces al día o un anti TNF subcutáneo (etanercept o adalimumab). La no inferioridad de tofacitinib se demostraría si el límite superior del intervalo de confianza del 95% bilateral para la razón de riesgo fuera menos de 1,8 para las dosis combinadas de tofacitinib en comparación con un anti TNF.

Un total de 1455 pacientes recibieron tofacitinib 5 mg dos veces al día, 1456 tofacitinib 10 mg dos veces al día y 1451 un anti TNF. Durante el seguimiento de 4 años, la incidencia de MACE y cáncer fue mayor con las dosis combinadas de tofacitinib (3.4% [98 pacientes] y 4.2% [122 pacientes], respectivamente) que con un anti TNF (2.5% [37 pacientes] y 2.9% [42 pacientes]).

El cociente de riesgo (Hazard ratio) fue de 1.33 (95% intervalo de confianza 0.91 a 1.94) para MACE y 1.48 (95% intervalo de confianza: 1.04 a 2.09) para cáncer. Con estos resultados vemos que la no inferioridad de tofacitinib en cuanto a seguridad no fue demostrada.

**Janus Kinase Inhibitors, current considerations**

**CORRESPONDENCIA**  
drasvargas@hotmail.com

La incidencia de infecciones oportunistas (herpes zoster y tuberculosis), todos los casos de herpes zoster (serios y no serios) y cáncer de piel no melanoma, fueron mayor con tofacitinib que con un anti TNF. Pero la eficacia fue similar en los tres grupos con respecto a múltiples resultados y centrados en el paciente, con mejoría a los 2 meses que se mantuvo durante todo el estudio.

Los investigadores estimaron que se necesitaría tratar 113 y 55 pacientes con tofacitinib con dosis de 5 mg dos veces al día durante 5 años para provocar un caso adicional de MACE y cáncer, respectivamente.<sup>1</sup>

Los pacientes con artritis Reumatoide tienen mayor mortalidad cardiovascular que la población de igual edad y sexo por el desarrollo de una aterogénesis acelerada<sup>2</sup> y el doble de riesgo relativo de desarrollar un evento cardiovascular que aquellas personas que no la sufren<sup>3</sup> y este incremento es independiente de la presencia de factores tradicionales de riesgo cardiovascular.<sup>4</sup>

Estudios han demostrado que el tratamiento activo de la enfermedad disminuye el riesgo de mortalidad cardiovascular<sup>5</sup> y en el caso de tratamientos con biológicos anti TNF mejoran la función endotelial en sujetos con AR refractarios a metotrexato.<sup>6-7</sup>

En el caso de cáncer los pacientes con AR tienen mayor incidencia debido al estado pro inflamatorio que puede predisponer al individuo a padecer un cáncer porque conduce a la proliferación celular, mutagénesis, activación de oncogenes y angiogénesis. Cuanto más se prolongue el tiempo de la inflamación, mayor será el riesgo de carcinogénesis.<sup>8</sup>

La seguridad de los anti-TNF siempre ha sido de preocupación, porque la inhibición del TNF, teóricamente, aumenta el riesgo de desarrollar un tumor o incrementar su tasa de crecimiento o malignidad de un tumor ya presente. Recordemos que los anti TNF tienen una advertencia por parte de la FDA sobre el riesgo de cáncer.

Sin embargo, publicaciones de artículos que investigan esta asociación no han identificado un mayor riesgo de cáncer en general con anti TNF,<sup>9</sup> salvo algunos informes sobre el incremento de ciertos tumores de piel como el melanoma.<sup>10</sup>

### **¿QUÉ CONSECUENCIAS TIENEN LOS HALLAZGOS DE ORAL SURVILLANCE?**

Por un lado, la FDA en un comunicado ha extendido las mismas advertencias de seguridad de MACE, malignidad, trombosis y muerte a otros jakinibs aprobados para el tratamiento de AR como baricitinib y upadacitinib por compartir mecanismo de acción. Solicitando a los profesionales de la salud considerar los beneficios y riesgos para cada paciente antes de iniciar o continuar la terapia. Evaluando aquellos pacientes que son fumadores actuales o pasados, que presenten otros factores de riesgo cardiovascular, aquellos que desarrollan una neoplasia maligna o con una malignidad conocida que no sea un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito. Prescribir estos medicamentos para pacientes que hayan tenido una respuesta inadecuada o intolerancia a uno o más bloqueadores del TNF. Y aconsejar a los pacientes a buscar atención médica de emergencia si experimentan signos y síntomas de un ataque al corazón, un derrame cerebral o un coágulo de sangre.<sup>11</sup>

Por otro lado, el colegio Americano de Reumatología (ACR por sus siglas en inglés) en la guía de tratamiento de AR del 2021 recomienda la adición de un fármaco modificador de la enfermedad biológico o sintético dirigido, como un inhibidor de JAK, a los no respondedores al metotrexato,<sup>12</sup> en base a las advertencias de la FDA, emite un comunicado el 28 de Enero del 2022, señalando que los pacientes de mayor riesgo fueron identificados como fumadores, hombres, mayores de 65 años o aquellos con eventos cardíacos previos, accidente cerebrovascular o malignidad anterior que no sea un cáncer de piel no melanoma tratado con éxito, esta es la población a tener en cuenta y recomienda la toma de decisiones compartidas entre el paciente y el médico, informando sobre el riesgo/beneficio de los inhibidores de JAK como una opción de tratamiento para pacientes en los que el uso continuado de anti TNF no es posible.<sup>13</sup>

Con estas advertencias que incluye a todos los jakinibs utilizados en el tratamiento de AR, resulta imperativo la realización de estudios de seguridad rigurosos con cada uno de los fármacos modificadores de la enfermedad en AR, con diferentes comparadores incluido placebo y cabeza a cabeza, para establecer el verdadero riesgo de MACE y malignidad de cada uno de ellos, y descartar o confirmar si estamos realmente ante un efecto de clase.<sup>14</sup> Baricitinib por su parte ya inició un estudio de seguridad y los resultados los tendremos en el 2024.

Dada la naturaleza de la AR el tener varias alternativas para aliviar la inflamación, mejorar la calidad de vida y la productividad de nuestros pacientes, es imperante, por lo tanto, el balance riesgo/beneficio que debe ser revisado minuciosamente con los pacientes sobre todos aquellos mencionados en las declaraciones de la ACR que tienen preferencia por la vía oral y que no pueden continuar con un anti TNF, siempre que los beneficios superen los riesgos.

## REFERENCIAS

1. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2022; 386: 316-26.
2. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2003;107(9):1303-7.
3. Gonzalez-Gay MA, Gonzalez-Juanatey C, Martin J. Rheumatoid arthritis: a disease associated with accelerated atherogenesis. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;35(1):8-17.
4. Del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. *Arthritis Rheum*. 2001;44(12):2737-45.
5. Krause D, Schleusser B, Herborn G, Rau R. Response to methotrexate treatment is associated with reduced mortality in patients with severe rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2000;43(1):14-21.
6. Hurlimann D, Forster A, Noll G, Enseleit F, Chenevard R, Distler O, et al. Anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment improves endothelial function in patients with rheumatoid arthritis. *Circulation*. 2002;106(17):2184-7.
7. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, Garcia-Porrúa C, Llorca J, Gonzalez-Gay MA. Active but transient improvement of endothelial function in rheumatoid arthritis patients undergoing long-term treatment with anti-tumor necrosis factor alpha antibody. *Arthritis Rheum*. 2004;51(3):447-50.
8. Shacter E, Weitzman SA. Chronic inflammation and cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2002;16(2):217-26, 229.

9. Bongartz T, Warren FC, Mines D, Mason EL, Abrams KR, Sutton AJ. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7):1177-83.
10. Raaschou P, Simard JF, Holmqvist M, Askling J. Rheumatoid arthritis, anti-tumour necrosis factor therapy, and risk of malignant melanoma: nationwide population based prospective cohort study from Sweden. *Bmj*. 2013;346:1939.
11. 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 | FDA 12/2021 Update
12. Fraenkel, Bathon, England et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis *Arthritis Care & Research* Vol. 73, No. 7, July 2021, pp 924-939.
13. American College of Rheumatology Statement from the Janus Kinase Inhibitor Boxed Warning Updated: January 28, 2022
14. Jasvinder A. Singh, M.B., B.S., M.P.H. *N Engl J Med* 2022; 386:4