



ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Inhibidores de JAK en dermatitis atópica asociados al riesgo de infecciones virales: evaluación crítica



JAK Inhibitors in Atopic Dermatitis Associated With Risk of Viral Infections: A Critical Appraisal

Sr. Director:

La dermatitis atópica (DA) es una de las dermatosis inflamatorias más comunes. Las citocinas relacionadas con la DA, tales como IFN- γ , IL-4, IL-13, IL-31, IL-33, IL-23, IL-22 e IL-17 tienen señalización descendente a través de la vía del transductor de señal Janus quinasa (JAK) y del activador de la transcripción (STAT). Se ha demostrado que los inhibidores de JAK reducen los síntomas y la gravedad de la DA. No obstante, los inhibidores de JAK no han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) de EE. UU. para el tratamiento de la DA. Los inhibidores de JAK tales como abrocitinib, upadacitinib, baricitinib (oral) y ruxolitinib, delgocitinib (tópico) se encuentran actualmente en fase de ensayo clínico para el tratamiento de la DA¹. Cefaleas, náuseas y nasofaringitis son los efectos adversos sistémicos comunes observados con estos agentes. Las infecciones virales y la reactivación del virus del herpes simple (VHS), eccema herpeticum (EH) y herpes zóster (HZ) son los efectos adversos dermatológicos reportados con los inhibidores de JAK. Shah et al.² describieron la vulnerabilidad de los pacientes de DA al tratamiento de la infección y reactivación de VHS, EH y HZ con inhibidores de JAK.

Muchos de los datos sobre la infección por VHS se han derivado de tofacitinib, aprobado por la FDA para la artritis reumatoide, artritis psoriásica y enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Sin embargo, ha existido mucha menos incidencia de infección por VHS, HZ y EH procedente de los ensayos clínicos sobre inhibidores específicos de JAK para la DA³. Esto puede deberse a la exclusión de los pacientes con

antecedentes de EH, e infección por VHS en los estudios. Además, baricitinib fue aprobado en la Unión Europea para la DA en noviembre de 2020, aunque los antecedentes de EH no han sido incluidos como contraindicación.

La respuesta adaptativa del huésped a los virus está dirigida principalmente por las células Th1. Las citocinas principales responsables de la polarización de Th1 son interferón (IFN)- γ e interleucina (IL)-12, estando mediadas las vías intracelulares de estas por JAK-1-2/STAT1 y JAK-2-TYK2/STAT4, respectivamente⁴. La inhibición de JAK-3 y JAK-1 inhibe considerablemente la producción efectiva de anticuerpos⁵. Tanto la inmunidad innata como adquirida son esenciales para generar respuesta frente a las infecciones virales. Por tanto, los inhibidores de JAK en la DA cuentan con cada opción teórica posible de infección, reactivación y diseminación de los virus. Existe también una opción incrementada adicional de infección, reactivación y diseminación de EH y VHS con el uso concomitante de agentes inmunosupresores tales como corticosteroides orales, ciclosporina y azatioprina.

Los autores han sugerido el uso profiláctico de agentes antivirales (aciclovir, valaciclovir) en aquellos pacientes con antecedentes establecidos de infección por VHS con brotes graves y recurrentes, recomendándose valaciclovir 500 mg/2 veces al día para la prevención de la reactivación del VHS². Además, se recomienda también profilaxis con aciclovir 200 mg/2 veces al día, o valaciclovir 500 mg al día en los pacientes de DA con antecedentes de EH y episodios recurrentes. Además, debería evitarse el uso concomitante de tacrolimus tópico en los pacientes de AD tratados con inhibidores de JAK para prevenir la inducción de EH⁶.

Es prudente debatir acerca de la prevención de la reactivación de HZ, VHS y EH en los pacientes de DA tratados con inhibidores de JAK. El American College of Rheumatology (ACR) recomienda la vacunación a los pacientes ≥ 50 años, antes de ser tratados con biológicos y tofacitinib⁷. El American College of Gastroenterology (ACG) recomendó recientemente la vacunación contra el HZ en los pacientes de EII ≥ 50 años, incluyendo los pacientes inmunosuprimidos⁸. Por tanto, se sugiere iniciar el tratamiento con inhibidores de JAK al menos durante las 2-4 semanas siguientes a la vacuna de herpes zoster atenuado vivo⁹. La detección temprana, bien clínica o serológicamente, y la profilaxis con valaciclovir o aciclovir pueden prevenir episodios graves de EH, y la reactivación y diseminación de VHS. En un estudio realizado por Fleming et al.¹⁰,

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.03.025>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2022.03.035>

0001-7310/Crown Copyright © 2022 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de AEDV. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

que incluyeron 8 ensayos controlados aleatorizados con 2.706 participantes, se encontró una reducción del riesgo de EH de cerca del 70% en los pacientes de DA tratados con dupilumab.

Los inhibidores de JAK tienen un efecto biológico pleiotrópico más amplio que los biológicos, ya que son capaces de suprimir simultáneamente la acción de las diferentes citocinas. Esta característica intrínseca de los inhibidores de JAK puede explicar el mayor riesgo de HZ, la inducción de EH y la reactivación de VHS. Durante la búsqueda en la literatura, se encontró que JAK-2 y 3 están asociados a un incremento del riesgo de infección por herpes zóster, mostrando la inhibición de JAK-1 un menor riesgo a nivel selectivo. Por tanto, puede especularse que el inhibidor selectivo de JAK-1 en la DA podría plantear un riesgo relativamente menor de VHS, HZ y EH. Además, podrían considerarse también la profilaxis y la vacunación antiviral para aliviar el riesgo de infecciones virales. Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos a largo plazo para validar estos hallazgos.

Conflicto de intereses

El autor declara la ausencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Wood H, Chandler A, Nezamololama N, Papp K, Gooderham MJ. Safety of Janus kinase (JAK) inhibitors in the short-term treatment of atopic dermatitis. *Int J Dermatol*. 2022;61:746–54, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.15853>.
2. Shah MA, Beuerlein KG, Jorizzo JL, Feldman SR. Should atopic dermatitis patients starting JAK inhibitors take prophylactic acyclovir? *J Dermatol Treat*. 2021;32:669–72, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2021.1978665>.
3. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2020;396:255–66.
4. Schroder K, Hertzog PJ, Ravasi T, Hume DA. Interferon-gamma: An overview of signals, mechanisms and functions. *J Leukoc Biol*. 2004;75:163–89.
5. Onda M, Ghoreschi K, Steward-Tharp S, Thomas C, O'Shea JJ, Pastan IH, et al. Tofacitinib suppresses antibody responses to protein therapeutics in murine hosts. *J Immunol*. 2014;193:48–55.
6. Lübke J, Sanchez-Politta S, Tschanz C, Saurat JH. Adults with atopic dermatitis and herpes simplex and topical therapy with tacrolimus: What kind of prevention? *Arch Dermatol*. 2003;139:670–1.
7. Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:1–26.
8. Farraye FA, Melmed GY, Lichtenstein GR, Kane SV. ACG clinical guideline: Preventive care in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2017;112:241–58.
9. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014;58:309–18.
10. Fleming P, Drucker AM. Risk of infection in patients with atopic dermatitis treated with dupilumab: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78, 62.e1-69.e1.

Y.S. Pathania

Department of Dermatology, Venereology and Leprology, All India Institute of Medical Sciences, Rajkot, Gujarat, India

Correo electrónico: yashdeepsinghpathania@gmail.com