



Alerta Farmacovigilancia

Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: Recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves

Br. Andrés Pereira, Dra. Maite Inthamoussu

En noviembre de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) emitió una alerta sobre el uso de los inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas, advirtiendo un alto riesgo de generar neoplasias malignas, eventos adversos cardiovasculares mayores, infecciones graves, tromboembolismo venoso y mortalidad aumentada. Esta conclusión fue extraída de los resultados finales obtenidos del estudio *ORAL Surveillance* en donde se comparó la terapia con inhibidor de quinasa janus tofacitinib versus inhibidores de TNF- α en mayores de 50 años con artritis reumatoide y al menos un factor de riesgo cardiovascular.⁽¹⁾⁽²⁾

Los inhibidores de la quinasa janus son inmunosupresores cuyo mecanismo de acción radica en inhibir la activación de las quinasas de tipo Janus (JAK), teniendo algunos una actividad selectiva por una o más de las isoforma de estas enzimas (JAK1, JAK2 o JAK3). Su inhibición trae como resultado una regulación en menos de la expresión génica de factores proinflamatorios así como también de crecimiento lo que previene la progresión del daño estructural causado por enfermedades autoinmunes.

Dentro de este grupo, en nuestro país se comercializa tofacitinib, upadacitinib y baricitinib incorporado al formulario terapéutico de medicamentos en el año 2020. En la **Tabla 1** se resumen sus indicaciones de uso.

Tabla 1. Indicaciones de uso de los inhibidores de la JAK disponibles en Uruguay.

	Tofacitinib (ACT L04AA29)	Upadacitinib (ATC L04AA44)	Baricitinib (ACT L04AA37)
Indicaciones	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Colitis ulcerosa Artritis idiopática juvenil	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondiloartritis axial Dermatitis atópica Colitis ulcerosa Espondilitis anquilosante	Artritis reumatoide Dermatitis atópica Alopecia areata
Presentaciones comerciales	Comprimidos 5 y 11 mg	Comprimidos 15 y 30 mg	Comprimidos 2 y 4 mg



Los iJAK comparten un perfil de efectos adversos similar, siendo los muy frecuentes ($\geq 1/10$) y frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) según sus fichas técnicas infecciones respiratorias altas y bajas, infecciones por herpes simple, tos, náuseas, vómitos, urticaria, erupciones cutáneas, hipercolesterolemia, aumento de peso, neutropenia, entre otros.^(3,4,5)

Como pocos frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), se describen con tofacitinib tromboembolismo venoso e infarto agudo de miocardio.^(3,4,5)

Estos medicamentos se encuentran contraindicados en pacientes con tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas. También se encuentra contraindicado en insuficiencia hepática grave, en el embarazo y lactancia.^(3,4,5)

Antecedentes a la alerta

En el año 2012, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó la comercialización de tofacitinib, con exigencias al laboratorio patrocinante de la realización de un ensayo clínico poscomercialización de seguridad. Esto fue debido a que durante la fase III de desarrollo se observó que a dosis de tofacitinib de 10 mg cada 12 horas existía un aumento en el riesgo de desarrollo de cáncer, eventos cardiovasculares e infecciones severas al igual que un incremento de los lípidos en sangre.⁽²⁾

En el año 2019, tanto la AEMPS como la FDA emiten un comunicado acerca del riesgo de tromboembolismo pulmonar y de mortalidad global en pacientes con artritis reumatoide de 50 años o más, y al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día. Debido a esto, se actualizaron las fichas técnicas de tofacitinib en el marco regulatorio europeo, y la FDA ha agregado una "box warning" en su ficha técnica. Se introdujeron una serie de restricciones de uso de manera provisional⁽⁶⁾.

ORAL Surveillance es un ensayo clínico aleatorizado, abierto, de no-inferioridad, fase IIb-IV, cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad de tofacitinib, siendo las variables primarias la incidencia de eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) o cáncer. Se incluyeron 4362 pacientes mayores de 50 años con artritis reumatoidea activa a pesar de encontrarse en tratamiento con metotrexate y que contarán con al menos un factor de riesgo cardiovascular. Se aleatorizaron a recibir tofacitinib 5 mg cada 12 horas, tofacitinib 10 mg cada 12 horas o un inhibidor del TNF- α (adalimumab 40 mg bimensual o etanercept 50 mg semanal). El seguimiento medio fue por 4 años, donde se observó una mayor incidencia de MACE y cáncer en el grupo tofacitinib (3,4% presentaron MACE y 4,2% presentaron cáncer) versus inhibidores de TNF- α (2,5% de MACE y 2,9% de cáncer). No se pudo confirmar la no inferioridad de tofacitinib comparado con los inhibidores de TNF- α . Se destaca que el estudio comenzó en el año 2014, sin embargo, en el año 2019 se redujo la dosis de tofacitinib de 10 a 5 mg porque se observó un aumento de la incidencia de TEP en



pacientes con dosis de 10 mg comparado con inhibidores TNF- α , así como un aumento de la mortalidad con 10 mg versus 5 mg o inhibidores del TNF- α .⁽⁷⁾

*En enero de 2021, tras concluir este estudio, la FDA emitió una alerta ratificando los riesgos mencionados previamente y solicitó su incorporación en la "Black box warning"^{*1}.⁽⁸⁾*

Según los datos disponibles en el Centro Monitorización de Farmacovigilancia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en Uppsala, a enero de 2023, se han notificado un total de 1116355 reportes de eventos adversos relacionados al uso de tofacitinib. De estos, los principales eventos cardiovasculares fueron infarto agudo de miocardio (517), palpitations (415), fibrilación auricular (295), insuficiencia cardíaca congestiva (181), insuficiencia cardíaca (131), taquicardia (110) y arritmias (65), entre otros. En cuanto a las infecciones, encabezan la lista nasofaringitis (3796), herpes zoster (3002), neumonía (2840), infecciones del tracto urinario (2506), sinusitis (2422), bronquitis (1473), entre otros. En cuanto a los eventos hepáticos se reportaron hepatitis (42), injuria hepática (58), colestasis (97), esteatosis hepática (155) y hepatomegalia (27), entre otros. De los posibles efectos adversos respiratorios se destacan 551 casos de tromboembolismo pulmonar.⁽⁹⁾ Se debe tener presente que esta base de datos no presenta grado de relación de imputabilidad de las notificaciones que almacena.

¿Qué hacer con esta información?

Por las razones mencionadas previamente la AEMPS estableció nuevas recomendaciones sobre tratamiento con tofacitinib y otros iJAK. Se alienta a los médicos prescriptores a seguir estas recomendaciones de uso y monitorización.

En pacientes mayores de 65 años, tabaquistas o ex-tabaquistas por tiempo prolongado, o con otros factores de riesgo CV o de desarrollo de neoplasias, se recomienda la utilización de inhibidores de la JAK únicamente cuando no existan otras alternativas terapéuticas adecuadas. Asimismo, se recomienda reducción de dosis en estos pacientes.

Se recuerda la necesidad de realizar una estricta monitorización del tratamiento en estos pacientes y en aquellos con otros factores de riesgo de TV, que incluya un examen dermatológico periódico.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

¹ Recuadro al comienzo de la ficha técnica del medicamento que alerta a los usuarios y prescriptores de efectos adversos graves.



Bibliografía

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. España. 2023. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/inhibidores-de-la-quinasa-janus-para-enfermedades-inflamatorias-cronicas-recomendaciones-para-minimizar-los-riesgos-de-reacciones-adversas-graves/>
2. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May;18(5):301-304. doi: 10.1038/s41584-022-00767-7. Epub 2022 Mar 22. PMID: 35318462; PMCID: PMC8939241.
3. Ficha técnica AEMPS. Tofacitinib. Consultado enero 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1171178007/FT_1171178007.pdf
4. Ficha técnica AEMPS. Upadacitinib. Consultado enero 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1191404001/FT_1191404001.pdf
5. Ficha técnica AEMPS. Baricitinib. Consultado enero 2023. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170002/FT_1161170002.pdf
6. Unidad de Farmacovigilancia. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina-UdelaR. Alertas y señales de seguridad de medicamentos utilizados en Reumatología durante el primer semestre del 2019. 2019. Disponible en: https://www.farmacologia.hc.edu.uy/images/Alerta_FV_2019.pdf
7. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.
8. 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. EEUU. 2021. Consultado enero 2023. 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>
9. Organización Mundial de la Salud. VigiAccess. Consultado enero 2023. Disponible en: <https://www.vigiaccess.org/>