



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

[Artículo traducido] Perfil de seguridad a largo plazo y usos fuera de indicación de los inhibidores de JAK en dermatología



L. Corbella-Bagot^a, C. Riquelme-McLoughlin^a y D. Morgado-Carrasco^{a,b,*}

^a Departamento de Dermatología, Hospital Clínic de Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España

^b Departamento de Dermatología, Hospital de Figueres, Fundació Salut Empordà, Figueres, España

Recibido el 7 de abril de 2023; aceptado el 12 de junio de 2023

Disponible en Internet el 3 de agosto de 2023

PALABRAS CLAVE

Inhibidores de JAK;
Inhibidores de Janus
kinasa;
Dermatología;
Fuera de indicación;
Seguridad;
Eventos adversos

Resumen Los inhibidores de Janus quinasa (JAK) actúan bloqueando la acción de ciertas citoquinas inflamatorias involucradas en varias enfermedades inflamatorias. Cuatro moléculas han sido aprobadas para empleo en dermatología: upadacitinib, baricitinib, abrocitinib y ruxolitinib tópico. Se han reportado usos fuera de indicación para diferentes patologías dermatológicas. Se realizó una revisión narrativa de la literatura sobre la seguridad a largo plazo de los inhibidores de JAK aprobados y su utilización fuera de indicación en enfermedades dermatológicas, mediante búsquedas bibliográficas en PubMed y Google Scholar desde enero del 2000 hasta enero del 2023, incluyendo las palabras clave: «*Janus kinase inhibitors*», «*JAK inhibitors*», «*off-label*», «*dermatology*», «*safety*», «*adverse events*», «*ruxolitinib*», «*upadacitinib*», «*abrocitinib*» y «*baricitinib*». Se encontraron un total de 37 trastornos cutáneos con estudios que respaldan el uso de estos fármacos. Los ensayos preliminares indican que los inhibidores de JAK tienen un perfil de seguridad generalmente favorable y pueden considerarse una opción en muchas enfermedades dermatológicas.

© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

JAK inhibitors;
Janus kinase
inhibitors;
Dermatology;
Off-label;
Safety;
Adverse events

Long-Term Safety Profile and Off-Label Use of JAK Inhibitors in Dermatological Disorders

Abstract JAK inhibitors target specific inflammatory cytokines involved in various inflammatory diseases. Four molecules have been approved for dermatological use: upadacitinib, baricitinib, abrocitinib and topical ruxolitinib. Off-label prescriptions for other dermatological conditions have been reported. We conducted a narrative review of the literature to assess the long-term safety profile of currently approved JAK inhibitors in dermatology, and their off-label

Véase contenido relacionado en DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.06.012>

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: morgadodaniel8@gmail.com (D. Morgado-Carrasco).

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2023.08.002>

0001-7310/© 2023 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

use in skin disorders. We performed literature searches with PubMed and Google Scholar from January 2000 to January 2023, using the keywords “Janus kinase inhibitors”, “JAK inhibitors”, “off-label”, “dermatology”, “safety”, “adverse events”, “ruxolitinib”, “upadacitinib”, “abrocitinib” and “baricitinib”. Our search yielded a total of 37 dermatological disorders with studies supporting the use of these JAK inhibitors. Preliminary studies indicate that JAK inhibitors generally have a favorable safety profile and can be considered as an option in many dermatological disorders.

© 2023 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

En los últimos años, el campo de la dermatología ha experimentado avances significativos con el desarrollo de múltiples fármacos biológicos y pequeñas moléculas que actúan selectivamente sobre moléculas específicas del sistema inmunitario. Una vía de señalización especialmente notable, implicada tanto en la inmunidad innata como en la adaptativa, es la vía Janus quinasa/transductor de señal y activador de la transcripción (JAK-STAT). Esta última implica tirosina quinasa intracelulares denominadas Janus quinasa (JAK), que se componen de cuatro isoformas: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Los inhibidores de JAK actúan suprimiendo de forma reversible la fosforilación de las JAK mediante la ocupación del sitio catalítico de unión al ATP¹. Aunque los inhibidores de JAK más selectivos pueden evitar los efectos adversos asociados a las isoformas JAK no bloqueadas, las implicaciones de esta selectividad para la seguridad a largo plazo siguen sin estar claras².

El upadacitinib y el abrocitinib orales (inhibidores selectivos de JAK 1), así como el baricitinib oral y el ruxolitinib tópico (inhibidores de JAK1/2) han sido aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. (FDA) y/o la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para varias indicaciones dermatológicas (tabla 1). En este estudio, pretendemos revisar el perfil de seguridad a largo plazo de estos inhibidores de JAK en dermatología y describir su uso fuera de ficha técnica en diversos trastornos cutáneos.

Métodos

Se realizó una revisión narrativa de la literatura. Se efectuaron búsquedas bibliográficas en PubMed y Google Scholar desde enero de 2000 hasta enero de 2023 utilizando las palabras clave «Janus kinase inhibitors», «JAK inhibitors», «off-label», «dermatology», «safety», «adverse events», «ruxolitinib», «upadacitinib», «abrocitinib» y «baricitinib». También se incluyeron las enfermedades inflamatorias cutáneas en la estrategia de búsqueda: «granuloma annulare», «histiocytosis», «sarcoidosis», «morphea», «livedoid vasculopathy», «Sweet syndrome», «VEXAS syndrome», «hypereosinophilic syndrome», «Kimura disease», «acrodermatitis continua of Hallopeau», «erythema multiforme», «DRESS syndrome», «Steven Johnson syndrome», «toxic epidermal necrolysis»,

«autoinflammatory diseases», «panniculitis», «cutaneous vasculitis», «cutaneous lupus», «lichen planus», «graft versus host disease», «Still disease», «necrobiosis lipoidica» y «chronic nodular prurigo». La estrategia de búsqueda incluyó ensayos clínicos, metaanálisis, estudios observacionales, series y reportes de casos, y se restringió a artículos en inglés y español.

Resultados

Perfil de seguridad a largo plazo

Los inhibidores de JAK suelen asociarse a diversos acontecimientos adversos. Entre ellos, se incluyen citopenias, infecciones urinarias y del tracto respiratorio superior, reactivación del virus del herpes, náuseas, diarrea, cefalea, alteración de las pruebas de función hepática, hipercolesterolemia y aumento de la creatinofosfoquinasa (CPK)³. Los acontecimientos adversos más graves y poco frecuentes incluyen los eventos tromboembólicos, la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), la tuberculosis diseminada, la perforación gastrointestinal (en particular el tofacitinib⁴) y a los cánceres sólidos³. Entre las reacciones adversas dermatológicas poco comunes están el cáncer de piel no melanoma, el molusco contagioso diseminado y las reacciones cutáneas adversas⁵.

El primero de septiembre de 2021, la FDA revisó los resultados del ensayo de seguridad poscomercialización que comparaba el tofacitinib con los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la artritis reumatoide. En el estudio participaron pacientes de ≥ 50 años tratados simultáneamente con metotrexato y con factores de riesgo cardiovascular preexistentes. Se concluyó que el tofacitinib planteaba un mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores (MACE), acontecimientos tromboembólicos, neoplasias malignas y la muerte. Basándose en estos resultados, la FDA emitió una advertencia (*Boxed Warning*), que también se extendió a otros inhibidores de JAK que no habían sido evaluados en ensayos clínicos similares⁶. Sin embargo, un estudio que analizó un amplio conjunto de datos en 126.815 informes de eventos adversos asociados al uso de inhibidores de JAK no logró identificar ningún aumento estadísticamente significativo de acontecimientos cardiovasculares graves⁴. Además, dos metaanálisis que investigaron los inhibidores de JAK en enfermedades inflamatorias y dermatitis atópica

Tabla 1 Mecanismo de acción e indicaciones aprobadas para los inhibidores de JAK 1 en Dermatología

Droga	Mecanismo de acción	Indicaciones aprobadas por la FDA en Dermatología	Indicaciones aprobadas por la EMA en Dermatología
Abrocitinib (oral)	Inhibidor selectivo JAK 1	Dermatitis atópica moderada a severa	Dermatitis atópica moderada a severa
Baricitinib (oral)	Inhibidor JAK 1 y JAK 2	Alopecia areata	Alopecia areata Dermatitis atópica moderada a severa
Upadacitinib (oral)	Inhibidor reversible JAK con mayor potencia inhibitoria para JAK1 que JAK2, JAK3, o TYK2	Dermatitis atópica moderada a severa	Dermatitis atópica moderada a severa
Ruxolitinib (tópico)	Inhibidor JAK 1 y JAK 2	Dermatitis atópica leve a moderada Vitiligo no segmentario	-

EMA: *European Medicines Agency*; FDA: *Food and Drugs Administration*; JAK: Janus quinasa; TYK2: tirosina quinasa 2.

informaron de una incidencia similar de tromboembolismo venoso en comparación con los controles^{7,8}.

Los datos procedentes de ensayos controlados aleatorizados (ECA) sugieren que ciertos eventos adversos pueden actuar de forma dependiente de la dosis, debido al bloqueo de otras isoformas de JAK más allá de las diana⁹.

Abrocitinib

En un estudio en el que se evaluaron las tasas de incidencia a largo plazo de los eventos adversos graves de una cohorte del estudio de análisis integrado de seguridad para abrocitinib con 2.856 pacientes y 1.614 persona-años (pa), el abrocitinib a dosis de 100 mg y 200 mg mostró 0,6 y 0,4 cánceres de piel no melanoma/100 pa; 0,6 y 0,2 eventos MACE/100 pa, y 0,0 y 0,4 acontecimientos tromboembólicos venosos (TEV)/100 pa, respectivamente. Se produjeron otras neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma) a una tasa de 0,2/100 pa^{6,10}. Los eventos adversos relacionados con la dosis incluyeron principalmente náuseas, cefalea, acné y trombocitopenia. Las tasas de incidencia fueron de 2,65/100 pa y 2,33/100 pa para las infecciones graves, 2,04/100 pa y 4,34/100 pa para el herpes zóster y 8,73/100 pa y 11,83/100 pa para el herpes simple en los grupos de 100 y 200 mg, respectivamente. Se notificaron tres muertes, atribuidas a carcinoma gástrico, muerte súbita y COVID-19¹⁰.

En adolescentes con dermatitis atópica, la seguridad del abrocitinib oral se ha evaluado en un ECA de fase 3 controlado con placebo, demostrando una menor incidencia de acontecimientos adversos graves en comparación con el grupo placebo¹¹. Un metanálisis en dermatitis atópica mostró que el abrocitinib a 100 mg estaba relacionado con más efectos adversos graves que el dupilumab (*odds ratio* [OR] 2,6)¹². Un análisis de los recuentos plaquetarios a partir de datos obtenidos en cinco ensayos clínicos de abrocitinib informó de un mayor riesgo de trombocitopenia en las primeras cuatro semanas de tratamiento en pacientes con recuentos plaquetarios basales bajos¹³.

Baricitinib

La incidencia de los eventos adversos graves asociados al baricitinib está en consonancia con el riesgo inherente que plantea la población de la enfermedad específica que se está tratando. Las enfermedades reumatológicas suelen asociarse a una mayor prevalencia de MACE, TEV, neoplasias malignas, infecciones graves y herpes zóster. Por el contrario, los casos de herpes simples son más frecuentes entre los pacientes con dermatitis atópica¹⁴.

En un análisis de seguridad combinado de 8 ECA de baricitinib en 2.531 sujetos con dermatitis atópica, la tasa global de acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (EAET) fue mayor en los pacientes tratados con baricitinib que en los que se manejaron con placebo. La tasa de incidencia ajustada de infecciones graves fue de 3,0/100 pa y de 1,5/100 pa para baricitinib a 4 mg y 2 mg diarios, respectivamente. Se notificaron dos casos de MACE en personas que recibieron baricitinib 2 mg y se observaron dos casos de TEV en los que obtuvieron la dosis de 4 mg. Hubo una muerte en el grupo de baricitinib a 4 mg, debida a hemorragia gastrointestinal. Los acontecimientos adversos comunes relacionados con alteraciones en la analítica fueron el aumento de la CPK, la hiperlipidemia y alteraciones hematológicas, hepáticas y renales leves¹⁵. El análisis de seguridad ampliado de baricitinib a 2 mg mostró resultados similares¹⁶.

Entre los 1.303 pacientes con alopecia areata (AA) incluidos en un análisis integrado de seguridad, los EAET más frecuentes fueron la infección de las vías respiratorias superiores, la nasofaringitis, la cefalea, el acné y la elevación de la CPK. El análisis identificó 34 casos de herpes zóster, tres neoplasias malignas (excluido el cáncer de piel no melanoma), una infección oportunista, un infarto de miocardio, una embolia pulmonar y una perforación gastrointestinal¹⁷.

En cuanto a la psoriasis, el baricitinib se sometió a un ensayo clínico de fase 2 b (n = 271), con informes de seguridad comparables¹⁸.

Upadacitinib

Se realizó un metaanálisis de 2 ECA para evaluar las tasas de incidencia a largo plazo de acontecimientos adversos en pacientes con dermatitis atópica. Los resultados indicaron que el upadacitinib en dosis de 15 mg y 30 mg presentaba tasas de neoplasias inferiores y similares, respectivamente, en comparación con la tasa de incidencia general de todas las neoplasias en la población de EE. UU. El upadacitinib también mostró tasas bajas de cáncer de piel no melanoma (0,4 eventos/100 años), MACE (0,0-0,1 eventos/100 años) y TEV (0,1 eventos/100 años)⁶. En ambos ECA, la incidencia de eventos adversos graves fue similar entre los grupos. Los EAET observados con mayor frecuencia incluyeron el acné, una infección de las vías respiratorias superiores, la elevación de los niveles de CPK y la dermatitis atópica¹⁹. Otros ECA realizados en pacientes con dermatitis atópica informaron de un perfil de seguridad igualmente favorable²⁰. Un estudio reveló tasas ligeramente superiores de infecciones graves (1,1 vs. 0,6%), eccema herpético (0,3 vs. 0%), herpes zóster (2,0 vs. 0,9%) y alteraciones analíticas en sujetos que recibieron upadacitinib en comparación con los que obtuvieron dupilumab²⁰. Los ensayos controlados con placebo arrojaron resultados similares, aunque el aumento del riesgo de herpes zóster e infecciones graves no fue constante en todos los estudios^{21,22}. Un metaanálisis realizado en pacientes con artritis psoriásica mostró que una dosis diaria de upadacitinib de 30 mg se asociaba a un riesgo relativo de acontecimientos adversos de 1,20 en comparación con el placebo, mientras que una dosis diaria de 15 mg no alcanzó significación estadística²³. Aunque otro metaanálisis sobre el perfil de seguridad del upadacitinib demostró tasas similares de eventos adversos emergentes con el tratamiento (EAET) en pacientes con dermatitis atópica y en aquellos con afecciones reumatológicas, los EAET graves, el herpes zóster y las elevaciones de la creatinfosfoquinasa fueron menos frecuentes en personas con dermatitis atópica. Sin embargo, se observaron tasas más elevadas de acné en aquellos con dermatitis atópica. El mismo estudio concluyó que el upadacitinib se vinculaba a un mayor riesgo de herpes zóster, cáncer de piel no melanoma y elevación de la CPK en comparación con el metotrexato y el adalimumab²⁴.

Ruxolitinib tópico

En general, el ruxolitinib tópico se tolera bien y sus efectos adversos se limitan principalmente a reacciones cutáneas locales (dolor en el lugar de aplicación, eritema, exfoliación, foliculitis, prurito)^{25,26}. No se ha notificado toxicidad sistémica. Curiosamente, en un estudio doble ciego de ruxolitinib 0,5 o 1,0% de crema diaria o 1,5% de crema dos veces al día en la psoriasis, no se observó inhibición de transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) fosforilada en las células sanguíneas, y se detectaron bajas concentraciones plasmáticas del fármaco en estado estacionario²⁷. Un estudio en dermatitis atópica estimó que la exposición sistémica correspondía aproximadamente a 4-5% de la dosis aplicada²⁸. En dos ECA de fase 3 en dermatitis atópica (n = 1.251), se notificó una menor tasa de reacciones en el lugar de aplicación en comparación con el vehículo²⁹.

Uso fuera de la ficha técnica de los inhibidores de JAK en trastornos cutáneos

Abrocitinib (tabla 2)

Alopecia areata. Una adolescente con dermatitis atópica y AA *universalis* recibió abrocitinib 200 mg/día, tras lo cual el cabello le volvió a crecer al cabo de 12 semanas. Se observaron pelos terminales en varias zonas en la semana 52³⁰ (tabla 2).

Dermatitis de contacto. Un paciente adulto tratado con abrocitinib 100 mg/día para una dermatitis de contacto alérgica ocupacional transmitida por el aire alcanzó la resolución completa después de ocho semanas³¹.

Baricitinib (tabla 3)

Trastornos autoinflamatorios con manifestaciones cutáneas. El baricitinib oral se ha probado en determinados trastornos autoinflamatorios. Se observó mejoría clínica en series y/o reportes de pacientes con síndrome de dermatosis neutrofílica atípica crónica con lipodistrofia y elevación de la temperatura (CANDLE)³², síndrome de «CANDLE-like»³², Aicardi-Goutières³², vasculopatía asociada a la proteína STING de inicio en la infancia (SAVI)³², mutaciones de ganancia de función (GOF) en STAT1³², síndrome de Blau refractario³³ y artritis idiopática juvenil sistémica³⁴. En el síndrome de vacuolas, enzima E-1, ligado a x, autoinflamatorio, somático (VEXAS), un estudio multicéntrico retrospectivo mostró que el baricitinib y el upadacitinib conducían a peores resultados que el ruxolitinib oral³⁵. Dos series de casos (n = 3 y n = 2) de enfermedad de Still del adulto presentaron resolución completa (40%) o parcial (20%)³⁴ con el baricitinib 4 mg/día, y se comunicó un caso de remisión clínica tras asociar baricitinib a anakinra y corticoides³⁶ (tabla 3).

Lupus eritematoso cutáneo. Encontramos una serie de casos y cuatro reportes de casos con baricitinib 4 mg/día. En pacientes con lupus pernio familiar se observó una mejoría de las lesiones lúpicas cutáneas al cabo de tres meses³⁷. En los reportes de casos se consiguió una desaparición completa con estabilización concomitante de la alopecia frontal fibrosante³⁸, una mejoría de la alopecia asociada al lupus eritematoso sistémico³⁹ y una resolución casi completa de las lesiones de lupus eritematoso cutáneo subagudo^{40,41}.

Enfermedad crónica de injerto contra huésped (EiChc). Un ECA de fase 1/2 de baricitinib en la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EiChc) (n = 20), que incluyó 19 casos de EiChc esclerótica, demostró una respuesta global en el sexto mes de 63%, con 88% de respuestas duraderas⁴².

Eccema crónico de las manos. Una serie de casos (n = 2) con baricitinib 4 mg/día reveló una resolución casi completa tras 16 semanas⁴³.

Prurigo nodular crónico. Baricitinib 4 mg/día produjo una rápida mejoría del prurito y de las lesiones de prurigo en dos reportes de casos de pacientes con predisposición atópica^{44,45}, y en uno con prurigo nodular crónico no atópico⁴⁶.

Dermatosis (forma adulta). Un estudio abierto (n = 12) demostró que baricitinib 2 mg/12 h disminuía la actividad de la enfermedad y mejoraba la puntuación del Índice de Calidad de Vida en Dermatología (DLQI)⁴⁷. Una serie de

Tabla 2 Uso fuera de ficha técnica de abrocitinib en Dermatología

Indicación	Mayor nivel de evidencia	Dosificación	Mediciones	Resultados clínicos	Efectos adversos
Alopecia areata ³⁰	Reporte de caso (n = 1)	Abrocitinib 200 mg diario	Exploración clínica	Reaparición del vello en todas las zonas afectadas del cuerpo después de 12 semanas. Se observan pelos gruesos terminales en varias zonas en la semana 52	No se notificó ninguno
Dermatitis de contacto ³¹	Reporte de caso (n = 1)	Abrocitinib 100 mg diario	Exploración clínica	Resolución completa tras ocho semanas de tratamiento	No se notificó ninguno

casos (n = 3)⁴⁸ y el reporte de un caso⁴⁹ de baricitinib 4 mg/día también documentaron resultados prometedores.

Fascitis eosinofílica. En un varón adulto con fascitis eosinofílica refractaria, el baricitinib redujo la induración cutánea y el uso de corticoides, y mejoró la elasticidad cutánea⁵⁰.

Alopecia frontal fibrosante. En un estudio retrospectivo (n = 5), el baricitinib mejoró a 60% de los pacientes con alopecia fibrosante frontal⁵¹.

Morfea generalizada. Un varón con morfea generalizada refractaria fue tratado con baricitinib 2 mg/día, con mejoría al cabo de seis meses⁵².

Granuloma anular. Todos los pacientes de una serie de casos (n = 2) y dos informes de casos experimentaron mejoría o remisión tras dos a ocho semanas de tratamiento con baricitinib 3-4 mg/día⁵³⁻⁵⁵.

Síndrome hipereosinofílico. Una mujer de 39 años con síndrome hipereosinofílico que presentaba vasculitis eosinofílica en los dedos normalizó el recuento de eosinófilos tras tres meses de baricitinib⁵⁶.

Enfermedades ampollas inmunes. Los reportes de casos han documentado el uso de baricitinib en el tratamiento de diversos trastornos, como en la epidermolísis bullosa pruriginosa, en el penfigoide de la mucosa ocular, el penfigoide ampolloso y en el liquen plano (LP) penfigoide. Los resultados comunicados varían desde una mejoría significativa hasta la resolución completa⁵⁷⁻⁵⁹.

Dermatomiositis juvenil. El baricitinib (4-8 mg/día) redujo significativamente la actividad de la enfermedad en la dermatomiositis juvenil (DMJ) refractaria (n = 4) a partir de la cuarta semana en un estudio prospectivo⁶⁰. Ensayos retrospectivos (n = 15 y n = 3) informaron de una mejoría cutánea en todos los pacientes con DMJ, incluida la estabilización de la calcinosis, la regresión parcial y la remisión completa^{61,62}. Los reportes de casos demostraron una mejoría de los síntomas cutáneos y musculares⁶³, así como reducciones de la calcinosis⁶⁴.

Liquen plano. En un estudio retrospectivo (n = 7), el uso de baricitinib demostró mejoría en 71% de los pacientes con LP pilaris⁵¹. Una mujer con LP ungueal grave⁶⁵ experimentó una mejoría significativa y sostenida con el baricitinib.

Vasculopatía livedoide. Una serie de casos (n = 8) de baricitinib 2 mg/día para la vasculopatía livedoide refractaria halló una mejoría estadísticamente significativa de la actividad de la enfermedad. Se alcanzó la remisión clínica en seis casos⁶⁶. Dos reportes de casos mostraron una mejoría rápida⁶⁷ y notable con el baricitinib 4 mg/día⁶⁸.

Psoriasis. En un ECA de fase 2 b de 12 semanas de duración (n = 271), se logró una reducción de 75% en el índice de área y gravedad de la psoriasis (PASI) en 43-54% de los pacientes tratados con baricitinib¹⁸. Un metaanálisis mostró una menor eficacia de este fármaco en comparación con el tofacitinib⁶⁹. Una mujer de 28 años con acrodermatitis continua de Hallopeau presentó una remisión rápida y mantenida de los síntomas cutáneos y articulares con baricitinib 2 mg/día⁷⁰.

Pioderma gangrenoso. El baricitinib 4 mg/día condujo a una respuesta completa en una serie de casos (n = 2) de pioderma gangrenoso refractario en la parte inferior de la pierna y el cuero cabelludo⁷¹.

Síndrome de Sweet. Una mujer de 59 años con síndrome de Sweet asociado a artritis reumatoide refractaria mejoró sus síntomas articulares y cutáneos tras cuatro semanas con baricitinib⁷².

Esclerosis sistémica. Una serie de casos (n = 10)⁷³ y dos reportes de casos investigaron el uso de baricitinib en la esclerosis sistémica^{74,75}. Se observó una respuesta cutánea significativa en nueve pacientes⁷⁶.

Vitiligo. Un hombre de 67 años con vitiligo en ambas manos y antebrazos recibió baricitinib 4 mg/día para la artritis reumatoide, mostrando repigmentación al cabo de ocho meses⁷⁷.

Upadacitinib (tabla 4)

Alopecia areata. Cuatro informes de casos (n = 4) demostraron que el cabello volvía a crecer con upadacitinib 15-30 mg/día. En tres casos, este régimen también mejoró una dermatitis atópica grave concurrente⁷⁸⁻⁸¹ (tabla 4).

Liquen plano oral erosivo. Una mujer de 45 años con LP erosivo oral y artritis psoriásica⁸², y otra de 59 años con LP erosivo oral y esofágico refractario⁸³ recibieron upadacitinib 15 mg diarios. En ambos casos se observó una mejoría drástica y sostenida de las lesiones orales.

Eritema multiforme. Una mujer de 30 años con eritema multiforme persistente mostró una mejoría significativa con upadacitinib 15 mg/día⁸⁴.

Granuloma anular. Una mujer de 60 años con granuloma anular refractario en placas presentó una remisión casi completa con upadacitinib 15 mg/día⁸⁵.

Hidradenitis supurativa. Un estudio retrospectivo (n = 20) de hidradenitis supurativa de moderada a grave tratada con upadacitinib mostró una mejoría significativa de la respuesta clínica de la hidradenitis supurativa (HiSCR), el DLQI y las puntuaciones de dolor a partir de la cuarta semana de tratamiento⁸⁶.

Tabla 3 Uso en Dermatología del baricitinib fuera de ficha técnica

Indicación	Mayor nivel de evidencia	Dosificación	Mediciones	Resultados clínicos	Efectos adversos
<i>Trastornos autoinflamatorios³²⁻³⁶</i>					
Enfermedad de Still del adulto ^{34,36}	Dos series de casos (n = 3 y n = 2) ³⁴ y el reporte de un caso (n = 1) ³⁶	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica	Se consiguió una resolución completa en tres casos (50%), una remisión parcial en un caso (16,7%) y ninguna remisión en dos casos (33,3%)	No se produjeron acontecimientos adversos que condujeran a la reducción de la dosis o a una interrupción de la mediación No se notificó ninguno
Síndrome de Aicardi-Goutières ³²	Series de casos (n = 2)	Baricitinib 2 mg diarios	Exploración clínica	Mejoría de la piel tras el tratamiento	
Síndrome de Blau ³³	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica	Estabilización de las manifestaciones cutáneas, oculares y articulares tras el cambio de tofacitinib a baricitinib 4 mg diarios debido a una linfopenia	Linfopenia transitoria
Síndrome de CANDLE ³²	Series de casos (n = 11)	Baricitinib 0,1-10 mg diarios	Criterios de reducción de la DDS, tiempo de remisión	De los pacientes, 83% mostraron mejoría clínica y en la DDS y/o reducción del uso de prednisona. De ellos, 36% presentaron un aumento del tiempo de remisión	Infecciones frecuentes (viremia del virus BK o infecciones respiratorias)
Síndrome de CANDLE-like ³²	Series de casos (n = 4)	Baricitinib 0,5-9 mg diarios	Criterios de reducción de la DDS, disminución de la dosis de corticosteroides	Mejoría de la DDS: 25% Disminución de la dosis de corticoides: 50%	Infecciones (incluida la sepsis), trastorno cerebrovascular, osteonecrosis
Síndrome de mutaciones de GOF en STAT1 ³²	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 2 mg diarios	Exploración clínica	Mejoría cutánea tras el tratamiento	No se notificó ninguno
SAVI (n = 4) ³²	Series de casos (n = 4)	Baricitinib 2-10 mg diarios	Criterios de reducción de la DDS	Solo un caso de cuatro de mejoría en DDS	Infecciones de las vías respiratorias
AIJ sistémica ³⁴	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4-8 mg diarios	Exploración clínica	Mejoría parcial	No se notificó ninguno
Síndrome VEXAS ³⁵	Series de casos (n = 4)		Exploración clínica, niveles de proteína C reactiva	Baricitinib y upadacitinib fueron menos eficaces que el ruxolitinib oral	Infecciones y tromboembolismos venosos

Tabla 3 (continuación)

Indicación	Mayor nivel de evidencia	Dosificación	Mediciones	Resultados clínicos	Efectos adversos
<i>Lupus eritematoso cutáneo</i> ³⁷⁻⁴¹					
Lupus pernio familiar ³⁷	Series de casos (n = 3)	Baricitinib 4 mg diarios	Índice revisado de área y gravedad del lupus cutáneo (R-CLASI), dolor evaluado mediante EVA, firma de IFN tipo I en sangre	Se alcanzó el R-CLASI100 en dos de tres pacientes. La EVA media disminuyó 72% en el día 30. La puntuación de IFN tipo I logró una reducción estadísticamente significativa	No se notificaron reacciones adversas graves
Lupus eritematoso cutáneo subagudo ^{38,40,41}	Reporte de casos (n = 3)	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica (3/3), índice revisado de área y gravedad del lupus cutáneo (R-CLASI) (1/3)	Resolución casi completa de las lesiones cutáneas activas (2/3) (incluido un descenso del R-CLASI de 21 a 3), resolución completa del LECS (1/3)	No se notificó ninguno
Alopecia difusa no cicatricial por lupus eritematoso sistémico ³⁹	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica	Interrupción de la caída del cabello seguida de un prominente recrecimiento del cabello al cabo de ocho semanas	No se notificó ninguno
<i>Prurigo nodular crónico</i> ⁴⁴⁻⁴⁶					
Prurigo nodular crónico atópico ^{44,45}	Reporte de casos (n = 2)	Baricitinib 4 mg diarios ^a	Puntuación del EASI, NRS del prurito (2/2)	Rápida mejoría del prurito y de las lesiones cutáneas. Se alcanzó el EASI50 en la semana ocho (1/1) La NRS de picor disminuyó 66,7% en la semana ocho y 75% al cabo de tres meses	Sequedad (50%), rosácea (50%)
Prurigo nodular crónico no atópico ⁴⁶	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4 mg diarios	IGA, Escala visual analógica (EVA), NRS, PAS	En la semana 12, la IGA disminuyó de 3 a 2, la VAS disminuyó de 8 a 1, la NRS disminuyó de 9 a 2, y la PAS disminuyó de 4 a 2	No se notificó ninguno
<i>Dermatomiositis</i> ^{47,60}					
Dermatomiositis juvenil ⁶⁰	Estudio prospectivo (n = 4)	Baricitinib 4-8 mg diarios	Puntuación del CDASI, actividad global según paciente/cuidador, actividad global extramuscular y PGA	Se logró una disminución estadísticamente significativa de todas las puntuaciones en la cuarta semana. Se redujeron o suspendieron los corticoides orales y otros inmunosupresores. No hubo cambios notables en la calcinosis	No se notificaron reacciones adversas graves. Infecciones del tracto respiratorio superior, reactivación del virus BK, anomalías hematológicas y niveles elevados de creatina cinasa

Tabla 3 (continuación)

Indicación	Mayor nivel de evidencia	Dosificación	Mediciones	Resultados clínicos	Efectos adversos
Dermatomiositis (adulto) ⁴⁷	Estudio abierto (n = 12)	Baricitinib 2 mg dos veces al día	CDASI-A y puntuación del DLQI	Mejoría significativa en la puntuación del CDASI-A y del DLQI en la semana cuatro y 12, respectivamente El eritema facial y el prurito mostraron una mejoría significativa tras el tratamiento La prednisona se redujo en cinco de seis pacientes y se suspendió en un paciente	Aumento transitorio de las plaquetas
<i>Enfermedades ampollas autoinmunes⁵⁷⁻⁵⁹</i>					
Epidermólisis ampollosa pruriginosa ⁵⁷	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 2 mg diarios	Exploración clínica	Mejoría sustancial tras dos semanas de tratamiento	No se notificó ninguno
Penfigoide de mucosas ⁵⁷	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica	Mejoría ocular significativa dos meses después del tratamiento	No se notificó ninguno
Penfigoide ampolloso ⁵⁸	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4 mg diarios ^b	Exploración clínica	Un paciente con psoriasis concomitante mostró una remisión completa de ambas dermatosis en la semana 24	No se notificó ninguno
Liquen plano pemfigoide ⁵⁹	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 3,4 mg diarios	Exploración clínica	Resolución casi completa al cabo de seis meses	No se notificó ninguno
<i>Otras dermatosis</i>					
EICH crónica ⁴²	RCT (n = 20)	Baricitinib 2 mg, con escalada a 4 mg diarios	Criterios de respuesta 2014 NIH cEICH	Respuesta global de 63% al sexto mes. Todos los órganos excepto los pulmones mostraron una respuesta significativa. No se especificó la respuesta cutánea	Infecciones respiratorias altas (13), neutropenia (6), hipofosfatemia (12), hipertrigliceridemia (5), reactivación de CMV, EBV o BK (18, ninguna requirió tratamiento), infecciones graves (5)
Eccema crónico de manos ⁴³	Series de casos (n = 2)	Baricitinib 4 mg diarios ^b	HECSI, QOLHEQ	Resolución casi completa en ambos casos, con una reducción media del HECSI de 88,7% en la semana 16, cuando ambos casos tenían una calidad de vida «en absoluto deteriorada»	Úlcera corneal bacteriana (1/2)

Tabla 3 (continuación)

Indicación	Mayor nivel de evidencia	Dosificación	Medicaciones	Resultados clínicos	Efectos adversos
Fascitis eosinofílica ⁵⁰	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib (dosificación no especificada)	Exploración clínica y ecográfica, puntuación del HAQ II	Reducción de la dosis de corticosteroides, mejora de la puntuación HAQ II de 2,5 a 1,0, reducción de la induración cutánea, mejora de la elasticidad, reducción del grosor de la fascia del gastrocnemio superficial de 2 mm a 1 mm	No se notificó ninguno
Alopecia frontal fibrosante ^{51,65}	Estudios retrospectivos (n = 5)	Baricitinib 3,4–6,8 mg diarios	LPPAI	Mejoría en la puntuación de actividad de la enfermedad en 60%	Elevación de las enzimas hepáticas (1/13), hipercolesterolemia (1/13), neutropenia (1/13), fatiga (1/13) ^c
Morfea generalizada ⁵²	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 2 mg diarios	Exploración clínica	Resolución del eritema a los dos meses y mejoría subjetiva a los seis meses	No se notificó ninguno
Granuloma anular ^{53–55}	Series de casos (n = 2)	Baricitinib 4 mg diarios ^b	Exploración clínica	Los casos no recidivaron, mejoraron o remitieron tras dos semanas a dos meses con baricitinib. Un caso no recayó tras la interrupción de baricitinib (1/2), pero otro caso sí (1/2)	No se notificó ninguno
Síndrome hipereosinofílico Liquen plano ^{51,65}	Reporte de caso (n = 1) Estudios retrospectivos y reporte de casos (n = 8)	Baricitinib 5 mg diarios Baricitinib 3,4–6,8 mg diarios	Recuento de eosinófilos LPPAI. Exploración clínica	Normalización del recuento de eosinófilos después de tres meses Mejora de la puntuación de actividad de la enfermedad en 71%. Mejoría significativa y mantenida del LP ungueal (1/1)	No se notificó ninguno Elevación de las enzimas hepáticas (1/13), hipercolesterolemia (1/13), neutropenia (1/13), fatiga (1/13) ^c
Vasculopatía livedoide ⁶⁸	Series de casos (n = 8) ⁶⁶ y dos reportes de casos (n = 2) ^{67,68}	Baricitinib 2–4 mg diarios	Evaluación de la puntuación clínica compuesta por tres dominios: dolor (0-3), ulceración (0-2) y eritema (0-3). Exploración clínica	Mejora de las puntuaciones clínicas medias tras el tratamiento con baricitinib ($7,0 \pm 1,6$ y $1,4 \pm 1,2$ antes y después, respectivamente). De los pacientes, 75% alcanzaron la remisión clínica ⁶⁶ Mejoría rápida y notable con el tratamiento ^{67,68}	No se notificó ninguno

Tabla 3 (continuación)

Indicación	Mayor nivel de evidencia	Dosificación	Mediciones	Resultados clínicos	Efectos adversos
Psoriasis ^{18,70}	Un ECA (n = 271) y un reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 2–10 mg diarios	PASI Exploración clínica y radiográfica	En la semana 12, lograron una reducción de 75% del PASI 43% y 54% de los pacientes tratados con baricitinib 8 mg y 10 mg diarios, respectivamente, frente a 17% en el grupo placebo. La eficacia se mantuvo hasta la semana 24 en más de 81% de los pacientes que respondieron ¹⁸ Mejoría dermatológica y articular desde el quinto día de tratamiento en un paciente con acrodermatitis continua de Hallopeau ⁷⁰	Neutropenia y anemia leves, pequeños aumentos de la creatinina y las lipoproteínas. Una muerte en el grupo de baricitinib 4 mg, debida a un cáncer de esófago
Pioderma gangrenoso ⁷¹	Serie de casos (n = 2)	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica	Remisión completa en cinco semanas-tres meses	No se notificó ninguno
Síndrome de Sweet ⁷²	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 2 mg diarios	Exploración clínica	Mejoría articular y remisión cutánea tras cuatro semanas, sin más reagudizaciones tras 10 meses de seguimiento	No se notificó ninguno
Esclerosis sistémica ⁷⁶	Una serie de casos y dos reportes de casos (n = 12)	Baricitinib 2–4 mg diarios	mRSS	Se notificó una respuesta cutánea significativa en 75% de los pacientes, con una reducción media de la puntuación mRSS de 8,75	Herpes zoster (1/12)
Vitiligo ⁷⁷	Reporte de caso (n = 1)	Baricitinib 4 mg diarios	Exploración clínica	Repigmentación casi completa de sus extremidades superiores tras ocho meses de tratamiento	No se notificó ninguno

AIJ: artritis idiopática juvenil; CDASI-A: índice de actividad del área y gravedad de la enfermedad de dermatomiositis cutánea; CDASI: índice de área y gravedad de la enfermedad cutánea; DDS: puntuación diaria; DLQI: índice de calidad de vida dermatológica; EASI: índice de área y gravedad del eccema; EVA: escala visual analógica; ECA: ensayo controlado aleatorizado; EICH: enfermedad de injerto contra huésped; HAQ II: cuestionario de evaluación de la salud II; HECSI: índice de gravedad del eccema de manos; IGA: escala de evaluación global del investigador; JAK: Janus quinasa; LP: liquen plano; LPPAI: índice de actividad del liquen plano pilaris; mRSS: puntuación cutánea de Rodnan modificada; NRS: escala de clasificación numérica; PAS: puntuación de actividad del prurigo; PASI: puntuación del índice de área y gravedad de la psoriasis; PGA: actividad global del médico; QOLHE: cuestionario de calidad de vida en el eccema de manos; SAVI: vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia; LECS: lupus eritematoso cutáneo subagudo; RCT: ensayo clínico aleatorizado.

^a Un paciente requirió un ajuste de la dosis a baricitinib 8 mg diarios debido a un brote leve en la semana nueve, y posteriormente se redujo a 6 mg diarios.

^b En uno o más pacientes, la dosis de baricitinib se redujo a la mitad durante el seguimiento.

^c Los acontecimientos adversos de la alopecia frontal fibrosante y el liquen plano pilar se obtuvieron del mismo estudio, por lo que la columna representa la suma de los acontecimientos adversos de ambas enfermedades.

Tabla 4 Uso fuera de ficha técnica del upadacitinib en Dermatología

Indicación	Máximo grado de evidencia	Dosificación	Medidas	Resultado clínico	Efectos adversos
Alopecia areata ⁷⁸⁻⁸¹	Reporte de casos (n = 4)	Upadacitinib 15-30 mg diarios	Exploración clínica (4/4), tricoscopia (1/4), herramienta de puntuación de la severidad de la alopecia SALT (1/4)	El cabello volvió a crecer (4/4) Se alcanzó SALT100 en todas las regiones con pelo en el cuarto mes (1/1)	Elevación transitoria de la lipasa y la amilasa séricas (25%)
Liquen plano oral erosivo ^{82,83}	Reporte de casos (n = 2)	Upadacitinib 15 mg diarios	Exploración clínica (2/2). Esfagoscopia y exámenes histológicos (1/2)	Mejoría completa y sostenida del LP oral (2/2). Mejoría de la esofagitis en la semana 24 (1/1)	No se notificó ninguno
Granuloma anular ⁸⁵	Reporte de caso (n = 1)	Upadacitinib 15 mg diarios	Exploración física	Marcada mejoría en la sexta semana. Remisión casi completa tras cuatro meses de tratamiento	No se notificó ninguno
Hidradenitis supurativa ⁸⁶	Estudio retrospectivo (n = 20)	Upadacitinib 15 mg diarios ^a	Proporción de individuos que alcanzaron mejoras de 50, 75 y 90% en el criterio de valoración de la HiSCR. DLQI y puntuaciones de dolor	Semana cuatro: - HiSCR50: 75% - HiSCR75: 30% - HiSCR90: 20% Semana 12: - HiSCR50: 100% - HiSCR75: 95% - HiSCR90: 30% El DLQI y el índice de dolor se redujeron significativamente en la cuarta semana	Elevación de CPK (80%), COVID-19 (15%), elevación transitoria de enzimas hepáticas (10%), reactivación de herpes zoster (5%)
Eritema multiforme persistente ⁸⁴	Reporte de caso (n = 1)	Upadacitinib 15 mg diarios	Examen físico e informe del paciente	Marcada mejoría de las manifestaciones orales y cutáneas y respuesta sostenida tras 25 meses de seguimiento	No se notificó ninguno

CPK: creatinfosfoquinasa; DLQI: índice de calidad de vida dermatológica; HiSCR: respuesta clínica de la hidradenitis supurativa; LP: liquen plano; SALT: herramienta de puntuación de la severidad de la alopecia.

^a Upadacitinib 30 mg diarios se administró en individuos refractarios en la semana cuatro.

Ruxolitinib tópico (tabla 5)

Alopecia areata. En un ECA de fase 1 (n = 16) en el que se comparó pomada de ruxolitinib al 1% con clobetasol 0,05% en individuos con AA *universalis*, 31% mostró un recrecimiento parcial del cabello en las zonas tratadas con ruxolitinib⁸⁷. Un estudio piloto abierto seguido de un ECA, en el que participaron pacientes con 25-99% de pérdida de cabello al inicio del estudio, informó de que 50% logró una reducción > 50% en la *Severity of Alopecia Tool* (SALT50) en la semana 24 con crema de ruxolitinib al 1,5%. Sin embargo, el ECA no pudo demostrar una eficacia superior en comparación con el vehículo²⁶ (tabla 5).

En una serie de casos pediátricos (n = 2), el ruxolitinib tópico al 1-2% dos veces al día hizo que volviera a crecer más de 75% del vello de las pestañas superiores en un paciente y en el otro no volvieron a salir las cejas⁸⁸. Dos informes de casos mostraron un crecimiento parcial del vello con ruxolitinib tópico^{89,90}. Otro caso no mostró eficacia con ruxolitinib al 0,6% dos veces al día⁹¹.

Enfermedad crónica cutánea de injerto contra huésped.

Un varón de 51 años mostró una mejora de 6,4% en la superficie corporal total en las lesiones tratadas con ruxolitinib tópico al 1,5% en la sexta semana⁹².

Lupus eritematoso cutáneo. Una mujer con lupus eritematoso discoide refractario presentó mejoría y le volvió a crecer pelo tras dos meses de crema de ruxolitinib al 1,5%⁹³.

Liquen plano. Un estudio prospectivo de fase 2 abierto con ruxolitinib al 1,5% dos veces al día en LP cutáneo (n = 12) mostró una reducción estadísticamente significativa del número de lesiones y su gravedad al cabo de ocho semanas⁹⁴.

Necrobiosis lipoidea. Una mujer con necrobiosis lipoidea refractaria observó una notable mejoría tras cambiar de crema de tofacitinib al 2% a ruxolitinib al 1,5% dos veces al día⁹⁵.

Psoriasis. En un ECA de fase 2 (n = 29) se observó que el ruxolitinib al 1 y al 1,5% reducía las placas en 53 y 54%⁹⁶. En un ensayo abierto de fase IIb se halló una mejora media del PASI de 40% tras tres meses de tratamiento con crema de

Tabla 5 Uso fuera de ficha técnica del ruxolitinib tópico en dermatología

Indicación	Máximo grado de evidencia	Dosificación	Medidas	Resultados	Acontecimientos adversos
Alopecia areata ^{26,87}	Dos ECA (n = 16 y n = 78)	Pomada de ruxolitinib al 1-1,5% dos veces al día	SALT ²⁴ ; evaluación global del investigador y del paciente ⁸⁶	De los pacientes, 50% alcanzaron SALT50 en la semana 24, pero el ECA no pudo demostrar ninguna diferencia significativa en SALT en comparación con el vehículo ²⁴ . De los pacientes, 31% mostraron un recrecimiento parcial del vello en las zonas tratadas frente a 63% con clobetasol al 0,05% ⁸⁶	No se informaron de hallazgos significativos
Psoriasis ⁹⁶	ECA (n = 29)	Ruxolitinib 0,5% diarios a 1,5% dos veces al día	Puntuación total de la lesión: eritema (0-3), descamación (0-3) y grosor (0-3)	Ruxolitinib al 1% aplicado a diario y al 1,5% aplicado dos veces al día produjo una disminución no estadísticamente significativa de 53-54% en la puntuación total de la lesión, frente a 32% con el vehículo	Efectos adversos locales (escozor, picor, irritación, dolor, sequedad, exfoliación, enrojecimiento)
Dermatitis seborreica ¹⁰⁰ LP ⁹⁴	Reporte de caso (n = 1) Estudio abierto (n = 12)	Ruxolitinib 1,5% dos veces al día Ruxolitinib 1,5% dos veces al día	Exploración clínica mCAILS, recuento total de lesiones	Resolución completa tras dos semanas de tratamiento El recuento total de las lesiones disminuyó en una mediana de 50 lesiones, y el mCAILS disminuyó en una diferencia media de 7,6 entre las lesiones tratadas y las de control en la semana ocho	No se notificó ninguno No se notificaron acontecimientos adversos graves
EICHc cutáneo ⁹²	N de un ensayo clínico (n = 1)	Ruxolitinib 1,5% dos veces al día	SC, EVA del prurito	Mejora de 6,4% en la SC de las lesiones tratadas, frente a 3,81% de las lesiones tratadas con vehículo en la semana seis. La mejoría del prurito no fue superior a la del placebo	Ninguna atribuible a ruxolitinib tópico
Lupus eritematoso cutáneo ⁹³	Reporte de caso (n = 1)	Ruxolitinib 1,5%	Exploración clínica	Mejoría en las placas tratadas y sutil recrecimiento del vello tras dos meses de tratamiento	No se notificó ninguno
Necrobiosis lipoidica ⁹⁵	Reporte de caso (n = 1)	Ruxolitinib 1,5% dos veces al día	Exploración clínica	El cambio de tofacitinib 2% condujo a una marcada mejoría en el color y tamaño después de tres meses de tratamiento	No se notificó ninguno

ECA: ensayo controlado aleatorizado; EICHc: enfermedad crónica del injerto contra el huésped; LP: liquen plano; mCAILS: puntuación de la evaluación compuesta modificada del índice de gravedad de las lesiones; SALT: herramienta de puntuación de la severidad de la alopecia; SC: superficie corporal; EVA: escala visual analógica.

ruxolitinib al 1%⁹⁷. Otro ensayo abierto en el que se comparó la crema de ruxolitinib al 1% y 1,5% aplicada una o dos veces al día durante cuatro semanas mostró una reducción media de la puntuación del eritema (42-55%), la descamación (46-78%) y el grosor (50-65%) en todos los grupos⁹⁸. Un estudio abierto de fase 2 (n = 25) de ruxolitinib al 1,5% dos veces al día reveló una mejora estadísticamente significativa en el día 28⁹⁹.

Dermatitis seborreica. Un hombre de 74 años con rosácea concomitante mostró una resolución completa de la dermatitis seborreica y una mejoría parcial de la rosácea después de dos semanas con ruxolitinib al 1,5% dos veces al día¹⁰⁰.

Discusión

La inclusión de una advertencia (*Boxed Warning*) para los inhibidores de JAK ha suscitado preocupación entre los dermatólogos en relación con la seguridad de estos medicamentos. Sin embargo, no debe sobrestimarse la magnitud de estas preocupaciones. Los efectos secundarios a largo plazo que motivaron la advertencia se observaron en pacientes ≥ 50 años con artritis reumatoide, en tratamiento concomitante con metotrexato y con factores de riesgo cardiovascular preexistentes⁹. En las indicaciones dermatológicas, las poblaciones de pacientes suelen diferir en gran

Tabla 6 Resumen de recomendaciones de pretratamiento y seguimiento del tratamiento en pacientes que reciben inhibidores de JAK

Propuesto por un grupo de trabajo multidisciplinar internacional de expertos en inhibidores de JAK en enfermedades inflamatorias ¹⁰¹	Propuesto por el PRAC y aprobado por la EMA ¹⁰²	Ajustes de la dosis en situaciones especiales en pacientes tratados con inhibidores de JAK orales según el respectivo Resumen de las Características del Producto de la EMA
<p>Antes del tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Historia clínica completa • Radiografía de tórax • Exploración basal de cáncer de piel • Análisis de sangre completo (hemograma, enzimas hepáticas, función renal, niveles de lípidos y serologías para VHB y VIH) • Detección de la tuberculosis • Comprobación del estado vacunal <p>Durante el tratamiento</p> <ul style="list-style-type: none"> • Exploración periódica de la piel • Exámenes de sangre periódicos (primer y tercer mes, luego periódicamente como cada tres meses) • Vacunación antineumocócica y antigripal • Vacuna contra el virus del herpes zóster en caso de serología positiva 	<p>Restringir el uso de inhibidores de JAK a cuando no se disponga de otras opciones y preferiblemente a dosis más bajas, en pacientes con mayor riesgo de acontecimientos adversos graves:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes > 65 años • Fumadores o exfumadores de larga duración • Antecedentes de enfermedad cardiovascular • Presencia de eventos tromboembólicos venosos o factores de riesgo de cáncer 	<p>Baricitinib</p> <p>La dosis recomendada para los trastornos dermatológicos es de 4 mg diarios. En pacientes de edad ≥ 75 años o con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes, debe considerarse una reducción de la dosis a 2 mg diarios. Baricitinib puede requerir ajustes de dosis en caso de insuficiencia renal</p> <p>Upadacitinib</p> <p>La dosis recomendada para la dermatitis atópica es de 15-30 mg diarios. La dosis de 15 mg diarios debe considerarse especialmente en adolescentes y pacientes de ≥ 65 años</p> <p>Abrocitinib</p> <p>La dosis inicial recomendada para la dermatitis atópica es de 200 mg diarios. Sin embargo, la dosificación de 100 mg diarios debe considerarse especialmente en pacientes con insuficiencia renal moderada y pacientes de edad ≥ 65 años</p>

EMA: Agencia Europea de Medicamentos; JAK: quinasa Janus; PRAC: Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia.

medida según el contexto clínico en el que se realizó este estudio, lo que puede influir en el perfil de seguridad. Además, un ensayo que comparaba la incidencia de efectos adversos entre las terapias sistémicas tradicionales (metotrexato, ciclosporina y corticoesteroides sistémicos) y los inhibidores de JAK (upadacitinib y abrocitinib) halló tasas similares o superiores de malignidad, MACE y TEV con los abordajes tradicionales⁶. Esto sugiere que los inhibidores de JAK podrían ofrecer una alternativa más segura en términos de efectos secundarios a largo plazo. Para mitigar el riesgo de efectos graves, un grupo de trabajo multidisciplinar publicó en 2021 unas recomendaciones consensuadas para el tratamiento de los pacientes manejados con inhibidores de JAK¹⁰¹. En 2022, la EMA respaldó las medidas recomendadas por el Comité de Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia elaboradas con el mismo fin¹⁰² (tabla 6). Antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de JAK, debe realizarse una anamnesis completa, centrándose en factores como antecedentes de MACE y TEV, trombosis familiar y neoplasias malignas previas. Debe efectuarse un examen físico completo y análisis de sangre, incluyendo un hemograma, pruebas de función hepática y renal, lipidograma, CPK y cribado serológico de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHB, virus de la hepatitis C (VHC) y virus de la varicela zoster (VVZ). También debe llevarse a cabo un cribado de la tuberculosis. Dado el elevado riesgo de herpes zóster, debe ofrecerse a todos los pacientes la vacunación en función de su estado serológico. Shingrix, una vacuna adyuvada recombinante contra el herpes zóster, ha mostrado resultados prometedores en los datos iniciales de sujetos

con artritis reumatoide, con tan solo 0,7% de desarrollo de herpes zóster. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia en prevención¹⁰³. El seguimiento y la monitorización estrechos son vitales durante todo el tratamiento con inhibidores de JAK. Los pacientes deben ser seguidos por profesionales expertos en estos medicamentos, y deben realizarse análisis de sangre periódicos para controlar los posibles efectos adversos. Las revisiones dermatológicas son especialmente importantes en los sujetos de alto riesgo para detectar signos precoces de cáncer de piel.

Dado que los estudios clínicos tienden a infrarrepresentar a los pacientes pediátricos o mayores de 65 años, a los individuos con comorbilidades o en riesgo de malignidad o de eventos tromboembólicos y cardiovasculares, es necesario que los ensayos clínicos incluyan a estas poblaciones para evaluar de forma exhaustiva la seguridad de los inhibidores de JAK. Se necesitan más investigaciones para determinar si los riesgos pueden mitigarse mediante una cuidadosa selección de las dosis.

Nuestra revisión incluye datos preliminares sobre la eficacia de los inhibidores de JAK en varias entidades dermatológicas (tabla 7). Sobre la base de los prometedores hallazgos examinados, es razonable considerar a los inhibidores de JAK como una opción terapéutica potencial para enfermedades como la vasculopatía livedoide, la EICHc, las enfermedades autoinflamatorias, el lupus eritematoso cutáneo, la dermatomiositis y la esclerosis sistémica. Estas enfermedades suelen ser refractarias a los tratamientos convencionales o dependen en gran medida

Tabla 7 Uso fuera de ficha técnica en Dermatología de los inhibidores de JAK orales (abrocitinib, baricitinib y upadacitinib)

Dermatosis	No. de estudios	No. de pacientes	Inhibidores de JAK
<i>Acrodermatitis continua de Hallopeau</i>	1	1	Baricitinib ⁷⁰
<i>Alopecia areata</i>	5	5	Abrocitinib, ³⁰ upadacitinib ^{78–81}
<i>Dermatitis de contacto</i>	1	1	Abrocitinib ³¹
<i>Dermatomiositis (del adulto y juvenil)</i>	8	31	Baricitinib ^{47–49,60–64}
<i>Fascitis eosinofílica</i>	1	1	Baricitinib ⁵⁰
<i>Eritema multiforme</i>	1	1	Upadacitinib ⁸⁴
<i>Alopecia frontal fibrosante</i>	2	6	Baricitinib ^{38,51}
<i>Granuloma anular</i>	4	5	Upadacitinib, ⁸⁵ baricitinib ^{53–55}
<i>EICHc</i>	1	20	Baricitinib ⁴²
<i>Ecceema de manos (crónico)</i>	1	2	Baricitinib ⁴³
<i>Hidradenitis supurativa</i>	1	20	Upadacitinib ⁸⁶
<i>Síndrome hipereosinofílico</i>	1	1	Baricitinib ⁵⁶
<i>LP</i>	4	11	Upadacitinib, ^{82,83} baricitinib ^{51,65}
<i>Vasculopatía livedoide</i>	3	10	Baricitinib ^{66–68}
<i>Lupus eritematoso (cutáneo)</i>	5	7	Baricitinib ^{37–41}
<i>Morfea (generalizada)</i>	1	1	Baricitinib ⁵²
<i>Trastornos autoinflamatorios</i>			Baricitinib, ^{32–36} upadacitinib ³⁴
Enfermedad de Still del adulto	4	7	
Síndrome de Aicardi-Goutières	2	2	
Síndrome de Blau	1	1	
Síndrome de Candle	2	11	
Síndrome CANDLE-like	1	4	
Síndrome de mutaciones de GOF en STAT1'	1	1	
Síndrome SAVI	1	4	
AIJ sistémica	1	1	
Síndrome VEXAS	1	7	
<i>Enfermedades ampollas autoinmunes</i>			Baricitinib ^{57–59}
Penfigoide ampolloso	1	1	
Epidermolísis ampollosa pruriginosa	1	1	
LP penfigoide	1	1	
Penfigoide de la mucosa ocular	1	1	
<i>Prurigo nodular crónico</i>	3	3	Baricitinib ^{44–46}
<i>Psoriasis</i>	1	271	Baricitinib ¹⁸
<i>Pioderma gangrenoso</i>	1	2	Baricitinib ⁷¹
<i>Síndrome de Sweet</i>	1	1	Baricitinib ⁷²
<i>Esclerosis sistémica</i>	3	12	Baricitinib ^{73–76}
<i>Vitiligo</i>	1	1	Baricitinib ⁷⁷

AIJ: artritis idiopática juvenil; JAK: Janus quinasa; EICHc: enfermedad crónica del injerto contra el huésped; LP: liquen plano; SAVI: vasculopatía asociada a STING de inicio en la infancia.

de los corticoesteroides, por lo que urge encontrar terapias alternativas.

La accesibilidad de los inhibidores de JAK como medicamentos fuera de ficha técnica plantea preocupaciones. Un estudio de cohorte prospectivo en clínicas dermatológicas alemanas reveló tasas de aprobación más bajas de inhibidores de JAK en comparación con los biológicos (OR 0,16)¹⁰⁴. Además, considerando su alto coste, un análisis de coste-beneficio es esencial, especialmente para afecciones que no amenazan la vida.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. Es una revisión narrativa y no sistemática. Los tamaños de muestra eran en su mayoría pequeños, faltaban estudios prospectivos en muchas indicaciones fuera de ficha técnica y hubo periodos de seguimiento cortos con metodologías heterogéneas, lo que limitó la generalización de los hallazgos. Muchos

informes de casos y series que evaluaron la eficacia de los inhibidores de JAK enfrentaron desafíos al atribuir resultados positivos únicamente a estos medicamentos, ya que numerosos casos involucraron tratamientos concomitantes que podrían haber influido en los hallazgos.

Conclusión

Los inhibidores de JAK suponen un importante paso hacia la medicina de precisión. Su seguridad depende en gran medida de las características del paciente, la enfermedad que se está tratando, la vía de administración, el inhibidor específico de JAK y la dosis. En comparación con las terapias inmunosupresoras tradicionales, en general, estos fármacos demuestran mejores perfiles de seguridad. Estos agentes son

prometedores como tratamientos para diversas dermatosis inflamatorias que tienen un gran impacto en la calidad de vida.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Bibliografía

- Sweeney SE, Firestein GS. Primer: signal transduction in rheumatic disease – a clinician’s guide. *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3:651–60, <http://dx.doi.org/10.1038/ncprheum0631>.
- Goll GL, Kvien TK. New-generation JAK inhibitors: how selective can they be? *Lancet*. 2018;391:2477–8, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31325-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31325-4).
- Solimani F, Meier K, Ghoreschi K. Emerging topical and systemic JAK inhibitors in dermatology. *Front Immunol*. 2019;10:2847, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2019.02847>.
- Hoisnard L, Lebrun-Vignes B, Maury S, Mahevas M, El Karoui K, Roy L, et al. Adverse events associated with JAK inhibitors in 126,815 reports from the WHO pharmacovigilance database. *Sci Rep*. 2022;12:7140, <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-022-10777-w>.
- Shreberk-Hassidim R, Ramot Y, Zlotogorski A. Janus kinase inhibitors in dermatology: a systematic review. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:745–53.e19, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2016.12.004>.
- Daniele S, Bunick C. JAK inhibitor safety compared to traditional systemic immunosuppressive therapies. *J Drugs Dermatol*. 2022;21:1298–303, <http://dx.doi.org/10.36849/JDD.7187>.
- Yates M, Mootoo A, Adas M, Bechman K, Rampes S, Patel V, et al. Venous thromboembolism risk with JAK inhibitors: a meta-analysis. *Arthritis Rheumatol*. 2021;73:779–88, <http://dx.doi.org/10.1002/art.41580>.
- Chen TL, Lee LL, Huang HK, Chen LY, Loh CH, Chi CC. Association of risk of incident venous thromboembolism with atopic dermatitis and treatment with Janus kinase inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:1254–61, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.3516>.
- Elmariah SB, Smith JS, Merola JF. JAK in the [black] box: a dermatology perspective on systemic JAK inhibitor safety. *Am J Clin Dermatol*. 2022;23:427–31, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-022-00701-3>.
- Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop KL, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. Integrated safety analysis of abrocitinib for the treatment of moderate-to-severe atopic dermatitis from the phase II and phase III clinical trial program. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:693–707, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-021-00618-3>.
- Eichenfield LF, Flohr C, Sidbury R, Siegfried E, Szalai Z, Galus R, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in combination with topical therapy in adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: the JADE TEEN randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1165–73, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.2830>.
- Drucker AM, Morra DE, Prieto-Merino D, Ellis AG, Yiu ZZN, Rochweg B, et al. Systemic immunomodulatory treatments for atopic dermatitis: update of a living systematic review and network meta-analysis. *JAMA Dermatol*. 2022;158:523–32, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0455>.
- Wojciechowski J, Malhotra BK, Wang X, Fostvedt L, Valdez H, Nicholas T. Population pharmacokinetic–pharmacodynamic modelling of platelet time-courses following administration of abrocitinib. *Br J Clin Pharmacol*. 2022;88:3856–71, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15334>.
- Bieber T, Feist E, Irvine AD, Harigai M, Haladyj E, Ball S, et al. A review of safety outcomes from clinical trials of baricitinib in rheumatology, dermatology and COVID-19. *Adv Ther*. 2022;39:4910–60, <http://dx.doi.org/10.1007/s12325-022-02281-4>.
- Bieber T, Thyssen JP, Reich K, Simpson EL, Katoh N, Torrelo A, et al. Pooled safety analysis of baricitinib in adult patients with atopic dermatitis from 8 randomized clinical trials. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:476–85, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.16948>.
- King B, Maari C, Lain E, Silverberg JI, Issa M, Holzwarth K, et al. Extended safety analysis of baricitinib 2 mg in adult patients with atopic dermatitis: an integrated analysis from eight randomized clinical trials. *Am J Clin Dermatol*. 2021;22:395–405, <http://dx.doi.org/10.1007/s40257-021-00602-x>.
- King B, Mostaghimi A, Shimomura Y, Zlotogorski A, Choi GS, Blume-Peytavi U, et al. Integrated safety analysis of baricitinib in adults with severe alopecia areata from two randomized clinical trials. *Br J Dermatol*. 2023;188:218–27, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljac059>.
- Papp KA, Menter MA, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C, et al. A randomized phase 2 b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;174:1266–76, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.14403>.
- Guttman-Yassky E, Teixeira HD, Simpson EL, Papp KA, Pangan AL, Blauvelt A, et al. Once-daily upadacitinib versus placebo in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (Measure Up 1 and Measure Up 2): results from two replicate double-blind, randomized controlled phase 3 trials. *Lancet*. 2021;397:2151–68, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00588-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00588-2).
- Blauvelt A, Teixeira HD, Simpson EL, Costanzo A, De Bruin-Weller M, Barbarot S, et al. Efficacy and safety of upadacitinib vs dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2021;157:1047–55, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.3023>.
- Reich K, Teixeira HD, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in combination with topical corticosteroids in adolescents and adults with moderate-to-severe atopic dermatitis (AD Up): results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2021;397:2169–81, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00589-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00589-4).
- Guttman-Yassky E, Thaçi D, Pangan AL, Hong HC, Papp KA, Reich K, et al. Upadacitinib in adults with moderate to severe atopic dermatitis: 16-week results from a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:877–84, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.11.025>.
- Harkins P, Burke E, Swales C, Silman A, Conway R. Are Janus kinase inhibitors safe and effective in treating the key clinical domains of psoriatic arthritis? A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*. 2023;26:31–42, <http://dx.doi.org/10.1111/1756-185X.14447>.
- Burmester GR, Cohen SB, Winthrop KL, Nash P, Irvine AD, Deodhar A, et al. Safety profile of upadacitinib over 15 000 patient-years across rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis

- and atopic dermatitis. *RMD Open*. 2023;9:e002735, <http://dx.doi.org/10.1136/rmdopen-2022-002735>.
25. Hosking AM, Juhasz M, Mesinkovska NA. Topical Janus kinase inhibitors: a review of applications in dermatology. *J Am Acad Dermatol*. 2018;79:535–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2018.04.018>.
 26. Olsen EA, Kornacki D, Sun K, Hordinsky MK. Ruxolitinib cream for the treatment of patients with alopecia areata: a 2-part, double-blind, randomized, vehicle-controlled phase 2 study. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:412–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2019.10.016>.
 27. Stuczanska-Głabowska S, Ziegler-Krawczyk A, Szumilas K, Pawlik A. Role of Janus kinase inhibitors in therapy of psoriasis. *J Clin Med*. 2021;10:4307, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10194307>.
 28. Kim BS, Howell MD, Sun K, Papp K, Nasir A, Kuligowski ME. Treatment of atopic dermatitis with ruxolitinib cream (JAK1/JAK2 inhibitor) or triamcinolone cream. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;145:572–82, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.042>.
 29. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Leung DYM, et al. Efficacy and safety of ruxolitinib cream for the treatment of atopic dermatitis: results from 2 phase 3, randomized, double-blind studies. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:863–72, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2021.04.085>.
 30. Zhao J, Liu L. A case of atopic dermatitis with alopecia universalis in a patient treated with abrocitinib. *JAAD Case Rep*. 2022;22:99–100, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2022.02.027>.
 31. Baltazar D, Shinamoto SR, Hamann CP, Hamann D, Hamann CR. Occupational airborne allergic contact dermatitis to invasive compositae species treated with abrocitinib: a report de caso. *Contact Dermat*. 2022;87:542–4, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.14204>.
 32. Gómez-Arias PJ, Gómez-García F, Hernández-Parada J, Montilla-López AM, Ruano J, Parra-Peralbo E. Efficacy and safety of Janus kinase inhibitors in type I interferon-mediated monogenic autoinflammatory disorders: a scoping review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11:733–50, <http://dx.doi.org/10.1007/s13555-021-00517-9>.
 33. Álvarez-Reguera C, Prieto-Peña D, Herrero-Morant A, Sánchez-Bilbao L, Martín-Varillas JL, González-López E, et al. Clinical and immunological study of Tofacitinib and Baricitinib in refractory Blau syndrome: report de caso and literature review. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2022;14, <http://dx.doi.org/10.1177/1759720X221093211>, 1759720X221093211.
 34. Boyadzhieva Z, Ruffer N, Burmester G, Pankow A, Krusche M. Effectiveness and safety of JAK inhibitors in autoinflammatory diseases: a systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:930071, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.930071>.
 35. Heiblig M, Ferrada MA, Koster MJ, Barba T, Gerfaud-Valentin M, Mékinian A, et al. Ruxolitinib is more effective than other JAK inhibitors to treat VEXAS syndrome: a retrospective multicenter study. *Blood*. 2022;140:927–31, <http://dx.doi.org/10.1182/blood.2022016642>.
 36. Ladhari C, Jorgensen C, Pers YM. Treatment of refractory adult onset Still's disease with combination anakinra and baricitinib therapy. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58:736–7, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/key414>.
 37. Zimmermann N, Wolf C, Schwenke R, Lüth A, Schmidt F, Engel K, et al. Assessment of clinical response to Janus kinase inhibition in patients with familial chilblain lupus and TREX1 mutation. *JAMA Dermatol*. 2019;155:342–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2018.5077>.
 38. Kreuter A, Licciardi-Fernandez MJ, Burmann SN, Paschos A, Michalowicz AL. Baricitinib for recalcitrant subacute cutaneous lupus erythematosus with concomitant frontal fibrosing alopecia. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:787–8, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.15044>.
 39. Maeshima K, Shibata H. Efficacy of JAK 1/2 inhibition in the treatment of diffuse non-scarring alopecia due to systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2020;79:674–5, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216571>.
 40. Joos L, Vetterli F, Jaeger T, Cozzio A, von Kempis J, Rubbert-Roth A. Treatment of refractory subacute cutaneous lupus erythematosus with baricitinib. *Clin Exp Dermatol*. 2022;47:748–50, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.15005>.
 41. Fornaro M, Coladonato L, Venerito V, Cacciapiaglia F, Lopalco G, Iannone F. Efficacy of baricitinib on refractory skin papulosquamous rash in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;59:1792, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/kez442>.
 42. Holtzman NG, Im A, Ostojic A, Curtis LM, Parsons-Wandell L, Nashed J, et al. Efficacy and safety of baricitinib in refractory chronic graft-versus-host disease (cGVHD): preliminary analysis results of a phase 1/2 study. *Blood*. 2020;136 Suppl. 1:1, <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2020-140392>.
 43. Rosenberg FM, Loman L, Schuttelaar MLA. Baricitinib treatment of severe chronic hand eczema: two reports de casos. *Contact Dermat*. 2022;86:419–21, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.14039>.
 44. He Y, Ji S, Yu Q. Effectiveness of baricitinib in prurigo-type atopic dermatitis: a report de caso. *Dermatol Ther*. 2021;34:e14878, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.14878>.
 45. Pereira MP, Zeidler C, Ständer S. Improvement of chronic nodular prurigo with baricitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:e486–8, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.17991>.
 46. Yin M, Wu R, Chen J, Dou X. Successful treatment of refractory prurigo nodularis with baricitinib. *Dermatol Therapy*. 2022;35:e15642, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15642>.
 47. Zhao Q, Zhu Z, Fu Q, Shih Y, Wu D, Chen L, et al. Baricitinib for the treatment of cutaneous dermatomyositis: a prospective, open-label study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:1374–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.08.025>.
 48. Fischer K, Aringer M, Steininger J, Heil J, Beissert S, Abraham S, et al. Improvement of cutaneous inflammation and panniculitis in patients with dermatomyositis by the Janus kinase inhibitor baricitinib. *Br J Dermatol*. 2022;187:432–5, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.12152>.
 49. Delvino P, Bartoletti A, Monti S, Biglia A, Montecucco C, Carducci M, et al. Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory cutaneous dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020;59:4003, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keaa377>.
 50. Sehgal R, Ernste FC, Eckloff S. Successful treatment with baricitinib in a patient with refractory eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*. 2021;48:948–9, <http://dx.doi.org/10.3899/jrheum.200998>.
 51. Moussa A, Bhoyrul B, Asfour L, Kazmi A, Eisman S, Sinclair RD. Treatment of lichen planopilaris with baricitinib: a retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2022;87:663–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.02.027>.
 52. Damsky W, Patel D, Garelli CJ, Garg M, Wang A, Dresser K, et al. Jak inhibition prevents bleomycin-induced fibrosis in mice and is effective in patients with morphea. *J Invest Dermatol*. 2020;140:1446–9.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2019.12.019>.
 53. Kim D, Kang HY. Rapid improvement of refractory generalized granuloma annulare with the Janus kinase inhibitor baricitinib in two patients. *Clin Exp Dermatol*. 2023;48:375–6, <http://dx.doi.org/10.1093/ced/llac110>.

54. Ballová A, Kmečová Z, Pěč J, Vorčáková K. Recalcitrant granuloma annulare induced by two different biologic agents resolved after Janus kinase inhibitor treatment. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15641, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15641>.
55. Yan TM, Zhang H, Wu XY, Zhang ZY. Successful treatment of generalized granuloma annulare with baricitinib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:e500–2, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18031>.
56. Šteňová E, Tarabčáková L, Babál P, Kašperová S. Hypereosinophilic syndrome – a rare adverse event of anti-cytokine treatment in rheumatoid arthritis resolved after Janus kinase inhibitor therapy. *Clin Rheumatol.* 2020;39:3507–10, <http://dx.doi.org/10.1007/s10067-020-05134-z>.
57. Kalantari Y, Sadeghi S, Asadi D, Goodarzi A. A literature review on Janus kinase (JAK) inhibitors for the treatment of immunobullous disorders. *Int Immunopharmacol.* 2022;110:108923, <http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108923>.
58. Xiao Y, Xiang H, Li W. Concurrent bullous pemphigoid and plaque psoriasis successfully treated with Janus kinase inhibitor Baricitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15754, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15754>.
59. Moussa A, Colla TG, Asfour L, Bhojru B, Sinclair RD. Effective treatment of refractory lichen planus pemphigoides with a Janus kinase-1/2 inhibitor. *Clin Exp Dermatol.* 2022;47:2040–1, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.15344>.
60. Kim H, Dill S, O'Brien M, Vian L, Li X, Manukyan M, et al. Janus kinase (JAK) inhibition with baricitinib in refractory juvenile dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:406–8, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218690>.
61. Wang Z, Zheng Q, Xu X, Lu M. The efficacy of baricitinib in real-world patients with refractory or severe juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Research Square.* 2022, <http://dx.doi.org/10.21203/rs.3.rs-1226720/v1>.
62. Le Voyer T, Gitiaux C, Authier FJ, Bodemer C, Melki I, Quartier P, et al. JAK inhibitors are effective in a subset of patients with juvenile dermatomyositis: a monocentric retrospective study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60:5801–8, <http://dx.doi.org/10.1093/rheumatology/keab116>.
63. Papadopoulou C, Hong Y, Omoyinmi E, Brogan PA, Eleftheriou D. Janus kinase 1/2 inhibition with baricitinib in the treatment of juvenile dermatomyositis. *Brain.* 2019;142:e8, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awz005>.
64. Agud-Dios M, Arroyo-Andres J, Rubio-Muñiz C, Zarco-Olivo C, Calleja-Algarra A, de Inocencio J, et al. Juvenile dermatomyositis-associated calcinosis successfully treated with combined immunosuppressive, bisphosphonate, oral baricitinib and physical therapy. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15960, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15960>.
65. Pünchera J, Laffitte E. Treatment of severe nail lichen planus with baricitinib. *JAMA Dermatol.* 2022;158:107–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.5082>.
66. Han Y, Tu P. Baricitinib is potentially effective in the treatment of refractory livedoid vasculopathy. *Front Immunol.* 2022;13:1008392, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.1008392>.
67. Zhang H, Chen J, Wu N, Chen H, Liu Y. Refractory livedoid vasculopathy in a child successfully treated with baricitinib. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15659, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15659>.
68. Xiao Y, Wang Y, Gu Y, Xia D, Li W. Refractory livedoid vasculopathy successfully treated with baricitinib. *Int J Dermatol.* 2022, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16467>. Published online November 8.
69. Zhang L, Guo L, Wang L, Jiang X. The efficacy and safety of tofacitinib, peficitinib, solcitinib, baricitinib, abrocitinib and deucravacitinib in plaque psoriasis – a network meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:1937–46, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18263>.
70. Han GM, Yang WS, Yang B. Inhibition of progression of acrodermatitis continua of hallopeau with baricitinib. *JAMA Dermatol.* 2021;157:466–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.0045>.
71. Scheinberg M, Machado LA, Castro LG M, Ferreira SB, Michalany N. Successful treatment of ulcerated pyoderma gangrenosum with baricitinib, a novel JAK inhibitor. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100099, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jtauto.2021.100099>.
72. Nousari Y, Wu BC, Valenzuela G. Successful use of baricitinib in the treatment of refractory rheumatoid arthritis-associated Sweet syndrome. *Clin Exp Dermatol.* 2021;46:1330–2, <http://dx.doi.org/10.1111/ced.14712>.
73. Hou Z, Su X, Han G, Xue R, Chen Y, Chen Y, et al. JAK1/2 Inhibitor Baricitinib Improves Skin Fibrosis and Digital Ulcers in Systemic Sclerosis. *Front Med (Lausanne).* 2022;9:859330, <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2022.859330>.
74. Fujita Y, Nawata M, Nagayasu A, Someya K, Saito K, Tanaka Y. Fifty-Two-Week Results of Clinical and Imaging Assessments of a Patient with Rheumatoid Arthritis Complicated by Systemic Sclerosis with Interstitial Pneumonia and Type 1 Diabetes despite Multiple Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy That Was Successfully Treated with Baricitinib: A Novel Case Report. *Case Rep Rheumatol.* 2019;2019:5293981, <http://dx.doi.org/10.1155/2019/5293981>.
75. Boleto G, Cren JB, Avouac J, Allanore Y. Successful treatment with baricitinib of refractory arthritis in a patient with severe diffuse cutaneous systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39 Suppl 1314:163–4, <http://dx.doi.org/10.55563/clinexp/rheumatol/gu1ac8>.
76. Moriana C, Moulinet T, Jaussaud R, Decker P. JAK inhibitors and systemic sclerosis: A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2022;21:103168, <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2022.103168>.
77. Mumford BP, Gibson A, Chong AH. Repigmentation of vitiligo with oral baricitinib. *Australas J Dermatol.* 2020;61:374–6, <http://dx.doi.org/10.1111/ajd.13348>.
78. Cantelli M, Martora F, Patruno C, Nappa P, Fabbrocini G, Napolitano M. Upadacitinib improved alopecia areata in a patient with atopic dermatitis: A case report. *Dermatol Ther.* 2022;35:e15346, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15346>.
79. Bourkas AN, Sibbald C. Upadacitinib for the treatment of alopecia areata and severe atopic dermatitis in a paediatric patient: A case report. *SAGE Open Med Case Rep.* 2022;10, <http://dx.doi.org/10.1177/2050313X221138452>, 2050313X221138452.
80. Asfour L, Getsos Colla T, Moussa A, Sinclair RD. Concurrent chronic alopecia areata and severe atopic dermatitis successfully treated with upadacitinib. *Int J Dermatol.* 2022;61:e416–7, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.16316>.
81. Youssef S, Bordone LA. Effective treatment of alopecia universalis with oral upadacitinib. *JAAD Case Rep.* 2023;31:80–2, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2022.08.014>.
82. Balestri R, Bortolotti R, Rech G, Girardelli CR, Zorzi MG, Magnano M. Treatment of Oral Erosive Lichen Planus With Upadacitinib. *JAMA Dermatol.* 2022;158:457–8, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2022.0147>.
83. Motamed-Sanaye A, Khazaee YF, Shokrgozar M, Alishahi M, Ahramiyanpour N, Amani M. JAK inhibitors in lichen planus: a review of pathogenesis and treatments. *J Dermatol Treat.* 2022;33:3098–103, <http://dx.doi.org/10.1080/09546634.2022.2116926>.
84. Murphy MJ, Gruenstein D, Wang A, Peterson D, Levitt J, King B, et al. Treatment of Persistent Erythema Multiforme With Janus Kinase Inhibition and the Role of Interferon Gamma and Interleukin 15 in Its Pathogenesis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:1477–82, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2021.4084>.

85. Sondermann W, Hadaschik E, Specker C. Successful therapy of disseminated patch-type granuloma annulare with upadacitinib in a patient with rheumatoid arthritis. *Dermatol Ther*. 2022;35:e15211, <http://dx.doi.org/10.1111/dth.15211>.
86. AbbVie. A phase 2, multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study to evaluate upadacitinib in adult subjects with moderate to severe hidradenitis suppurativa. *clinicaltrials.gov*; 2023. [Internet], [consultado 29 Mar 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04430855>
87. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors – a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol*. 2018;57:1464–70, <http://dx.doi.org/10.1111/ijd.14192>.
88. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:167–70, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2017.03.024>.
89. Gordon SC, Abudu M, Zancanaro P, Ko JM, Rosmarin D. Rebound effect associated with JAK inhibitor use in the treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33:e156–7, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.15383>.
90. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical Ruxolitinib for the Treatment of Alopecia Universalis. *JAMA Dermatol*. 2016;152:490–1, <http://dx.doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.4445>.
91. Deeb M, Beach RA. A case of Topical Ruxolitinib Treatment Failure in Alopecia Areata. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:562–3, <http://dx.doi.org/10.1177/1203475417716363>.
92. Cowen E, Phase II study of topical ruxolitinib for cutaneous chronic graft versus host disease (CGVHD). *clinicaltrials.gov*; 2022. [Internet], [consultado 29 Mar 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03395340>
93. Park JJ, Little AJ, Vesely MD. Treatment of cutaneous lupus with topical ruxolitinib cream. *JAAD Case Rep*. 2022;28:133–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2022.08.038>.
94. Brumfiel CM, Patel MH, Severson KJ, Zhang N, Li X, Quillen JK, et al. Ruxolitinib Cream in the Treatment of Cutaneous Lichen Planus: A Prospective, Open-Label Study. *J Invest Dermatol*. 2022;142:2109–16.e4, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jid.2022.01.015>.
95. Nugent S, Coromilas AJ, English JC 3rd, Rosenbach M. Improvement of necrobiosis lipoidica with topical ruxolitinib cream after prior nonresponse to compounded topical tofacitinib cream. *JAAD Case Rep*. 2022;29:25–6, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2022.08.028>.
96. Punwani N, Scherle P, Flores R, Shi J, Liang J, Yeleswaram S, et al. Preliminary clinical activity of a topical JAK1/2 inhibitor in the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:658–64, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2011.12.018>.
97. Punwani N, Burn T, Scherle P, Flores R, Shi J, Collier P, et al. Downmodulation of key inflammatory cell markers with a topical Janus kinase 1/2 inhibitor. *Br J Dermatol*. 2015;173:989–97, <http://dx.doi.org/10.1111/bjd.13994>.
98. Incyte Corporation. A double-blind, randomized, vehicle-controlled dose ranging study of the effect of INCB018424 phosphate cream when applied to patients with plaque psoriasis. *clinicaltrials.gov*; 2022. [Internet], [consultado 29 Mar 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00778700>
99. Incyte Corporation. An open label, safety, tolerability, pharmacokinetic (PK), pharmacodynamic (PD) and preliminary efficacy study of ruxolitinib when applied to patients with plaque psoriasis involving 2–20% body surface area (BSA). *clinicaltrials.gov*; 2022. [Internet], [consultado 29 Mar 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00617994>
100. Pope E, Kowalski E, Tausk F. Topical ruxolitinib in the treatment of refractory facial seborrheic dermatitis. *JAAD Case Rep*. 2022;24:59–60, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jdc.2022.04.003>.
101. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, Fleischmann RM, Geissler K, et al. Points to consider for the treatment of immune-mediated inflammatory diseases with Janus kinase inhibitors: a consensus statement. *Ann Rheum Dis*. 2021;80:71–87, <http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218398>.
102. EMA. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. European Medicines Agency. [Internet], [consultado 30 Mar 2023]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-confirms-measures-minimise-risk-serious-side-effects-janus-kinase-inhibitors-chronic>
103. Waldman RA, Sharp KL, Adalsteinsson JA, Grant-Kels JM. Herpes zoster subunit vaccine for patients initiating a Janus kinase inhibitor. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:697–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2022.08.040>.
104. Werner RN, Pennitz A, Eisert L, Schmidle P, Zink A, Abraham S, et al. Impact of off-label use regulations on patient care in dermatology – a prospective study of cost-coverage applications filed by tertiary dermatology clinics throughout Germany. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:2241–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18357>.