



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLOGÍA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 2: aplicaciones en psoriasis, dermatitis atópica y otras dermatosis



C. García-Melendo*, X. Cubiró y L. Puig

Servicio de Dermatología, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 30 de septiembre de 2020; aceptado el 21 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 18 de enero de 2021

PALABRAS CLAVE

JAK/STAT;
Inhibidores de JAK;
Psoriasis;
Dermatitis atópica

Resumen La vía de señalización de citocinas Janus cinasa/transductor de señal y activador de transcripción (JAK/STAT) es un área de interés emergente en dermatología, con evidencia creciente del papel clave en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias cutáneas. Debido a que algunas citocinas proinflamatorias usan la vía JAK/STAT para la transducción de señales se convierte en una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de dichas enfermedades al modular de forma selectiva el sistema inmune. El objetivo de esta revisión es conocer la vía de señalización JAK/STAT y su papel en distintas enfermedades dermatológicas inmunomediadas. En esta segunda parte, se revisará la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK –en formulación oral o tópica– para el tratamiento de la psoriasis, la dermatitis atópica y otras dermatosis.

© 2021 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/STAT pathway;
Janus kinase
inhibitors;
Psoriasis;
Atopic dermatitis

Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses

Abstract Dermatologists' interest in the Janus-associated kinase (JAK)/signal transducers and activators of transcription (STAT) pathway has been growing as evidence builds to support its key role in the pathogenesis of inflammatory skin diseases. Because certain proinflammatory cytokines use the JAK/STAT pathway for signal transduction, it has become a promising therapeutic target in diseases where selective modulation of the immune system can be useful. We

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cgarciame@santpau.cat (C. García-Melendo).

aim to review current knowledge of the JAK/STAT signaling pathway and its role in immune-mediated skin diseases. In the second part of the review we cover the efficacy and safety of oral and topical JAK inhibitors in the treatment of psoriasis, atopic dermatitis, and other skin diseases.

© 2021 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 la parte 1 de esta revisión se ha descrito de forma detallada la familia de las Janus cinasas (JAK) y la vía de señalización intracelular *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT). Se ha destacado el papel que podrían tener los inhibidores de JAK (JAKi) en el tratamiento de distintas enfermedades inflamatorias dermatológicas, revisando específicamente la evidencia actual disponible en vitiligo y alopecia areata.

En esta parte 2 se realiza una revisión de la patogénesis y el papel de la vía JAK/STAT en psoriasis y dermatitis atópica y también otras dermatosis como la hidrosadenitis, la dermatomiositis o la enfermedad de injerto contra huésped, entre otras.

Psoriasis

Aunque el eje interleucina-23/interleucina-17 (IL-23/IL-17) se considera actualmente la vía patogénica principal en la psoriasis, en esta enfermedad intervienen numerosas citocinas, algunas de las cuales transmiten su señal tras la unión a los correspondientes receptores a través de la vía JAK/STAT: el interferón gamma (IFN- γ), el interferón alfa (IFN- α), la IL-2, la IL-6, la IL-12, la IL-13, la IL-19, la IL-20, la IL-21, la IL-22 y la IL-23. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y otras citocinas, como la IL-17, la IL-8 o las de la familia IL-1 (IL-1, IL-18, IL-36 e IL-38) no activan directamente la vía JAK/STAT pero su actividad se puede suprimir indirectamente mediante la inhibición de la vía JAK/STAT¹⁻³.

Se ha demostrado una sobrerregulación de la señalización JAK con un incremento en la expresión de STAT1 y STAT3 en las lesiones de psoriasis cuando se comparan con piel sana⁴⁻⁶.

STAT1 es responsable de la transducción de señales del IFN tipo I (α y β) y tipo II (γ) a través de un mecanismo dependiente de JAK1/JAK2, llevando a la producción de múltiples mediadores proinflamatorios y la activación y maduración de las células dendríticas con estimulación de linfocitos Th1 y Th17^{7,8}.

A través de la activación de JAK2/TYK2 inducida por IL-23, STAT3 está involucrada en la inducción y diferenciación de las células Th17⁹. Adicionalmente las células Th17 pueden producir IL-22, responsable de hiperplasia epidérmica y producción de péptidos antimicrobianos por los queratinocitos^{2,10}. STAT3 participa también en la proliferación de queratinocitos a través de la activación de JAK1/JAK2 o JAK1/TYK2 inducida por IL-6^{11,12}. Además,

IL-17 activa de forma indirecta STAT3 a través de la inducción de IL-19 y/o IL-36 por los queratinocitos¹³.

Tofacitinib oral

Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer) inhibe primariamente JAK1 y JAK3. Está aprobado por la FDA para el tratamiento de pacientes adultos con artritis psoriásica (PsA) y para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave a dosis de 5 mg dos veces al día¹⁴. Recientemente ha sido aprobada para el tratamiento de la artritis idiopática juvenil poliarticular en niños de 2 años o más¹⁵, y también para el tratamiento de la colitis ulcerosa a dosis de 10 mg dos veces al día durante 8 semanas y posteriormente 5 mg dos veces al día^{14,16}. Tofacitinib ha demostrado eficacia en psoriasis moderada-grave en ensayos en fase II y III.

En 197 pacientes tratados con tofacitinib 2 mg, 5 mg y 15 mg dos veces al día se consiguió a las 12 semanas una respuesta *Psoriasis Area and Severity Index* 75 (PASI75) del 25%, 41% y 67% respectivamente, en comparación con el 2% del placebo. El 22% de los pacientes que recibieron tofacitinib consiguieron una respuesta PASI90 en la semana 12¹⁷.

En un ensayo de fase III que incluyó a 1106 pacientes con psoriasis en placas con PASI de 12 o superior se demostró la no inferioridad de tofacitinib 10 mg/12 h frente a etanercept 50 mg subcutáneo en la semana 12, con una tasa de efectos adversos similar en ambos grupos¹⁸.

En dos ensayos de fase III (OPT pivotal 1 –incluyendo 901 pacientes– y OPT pivotal 2 –con 960 pacientes–¹⁹), tofacitinib 10 mg/12 h fue más eficaz que 5 mg/12 h a partir de la semana 16, con una mayor tasa de respuesta PASI75 entre las semanas 16 a 28. Entre los pacientes que consiguieron PASI75 en la semana 16, el 74,1% del grupo de 5 mg/12 h y el 79,4% del grupo 10 mg/12 h mantuvieron la respuesta a las 52 semanas y la mayoría lo seguían haciendo a los 24 meses²⁰. Además, a las 16 semanas de tratamiento ambas dosis produjeron mejoría en la psoriasis ungueal, el prurito (la diferencia se hacía evidente un día después del inicio del tratamiento) y el *Dermatology Life Quality Index*, con mantenimiento de la mejoría a la semana 52^{21,22}. En otro ensayo en fase III en la semana 16 se consiguió una respuesta *American College of Rheumatology* 20 (ACR20) en todos los pacientes con PsA tratados con tofacitinib (5 mg/12 h o 10 mg/12 h), y una respuesta ACR50 o ACR70 en más de la mitad. Las respuestas se mantuvieron en la semana 52²³.

La mayoría de los efectos adversos presentados fueron leves o moderados. En los grupos de tofacitinib doce pacientes tuvieron herpes zóster, aunque el efecto adverso más frecuente fue la nasofaringitis¹⁹. Dos pacientes tratados con tofacitinib 10 mg cada 12 h presentaron infecciones graves

(apendicitis, neumonía y pielonefritis) en OPT Pivotal 1, mientras que tres pacientes que recibieron tofacitinib 5 mg cada 12 h presentaron infecciones graves (neumonía, herpes zóster, erisipela) en OPT Pivotal 2. En ambos estudios describen incremento en las cifras de colesterol, creatina fosfocinasa (CPK) y disminución de la hemoglobina.

Los efectos adversos de tofacitinib son similares con dosis de 5 mg y 10 mg, siendo los más frecuentes citopenias leves, infecciones del tracto respiratorio superior (IRVA), cefalea, infección del tracto urinario y diarrea^{17,19,20,24,25}. En octubre de 2015, la FDA rechazó la autorización de tofacitinib para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave alegando que eran precisos más estudios sobre su seguridad a largo plazo²⁶.

Tofacitinib tópico

Tofacitinib tópico podría ser una alternativa terapéutica para psoriasis en placas leve a moderada, con un perfil de seguridad favorable, aunque la mejoría ha sido discreta en los estudios publicados. En un estudio en fase IIa con 71 pacientes se encontraron resultados prometedores con pomada de tofacitinib al 2%/12 h. El cambio porcentual respecto al valor inicial en la semana 4 en la puntuación de gravedad de placa objetivo (TPSS) fue estadísticamente significativo con la pomada de tofacitinib en comparación con el vehículo (promedio de mínimos cuadrados -54,4% vs. -41,5%, respectivamente)²⁷. Posteriormente, se llevó a cabo un estudio aleatorizado multicéntrico incluyendo 435 pacientes, en el que tofacitinib en pomada al 1% y al 2% demostraron más eficacia que el vehículo para el tratamiento de la psoriasis en la semana 8 (*Physician's Global Assessment*-PGA-0/1 en el 18,6% para tofacitinib 2% cada 24 h y en el 22,5% para tofacitinib 2% cada 12 h), pero no en la semana 12. El 8,1% de los pacientes tuvieron reacciones en el sitio de aplicación, aunque la mayor incidencia fue en el grupo vehículo²⁸.

Ruxolitinib tópico

Ruxolitinib, un inhibidor de JAK1/2, se ha estudiado en el tratamiento tópico de la psoriasis. En un ensayo clínico en fase II, 29 pacientes se aleatorizaron a recibir ruxolitinib crema al 0,5% o al 1% una vez al día o al 1,5% dos veces al día 28 días, vehículo o un comparador activo (crema de calcipotrieno 0,005% o betametasona dipropionato 0,05%). El tratamiento con ruxolitinib crema al 1% y 1,5% fue seguro, bien tolerado y efectivo, con reducción en el grosor de las placas, el eritema, la descamación y el área de la lesión en comparación con el vehículo (reducción del 53% en los grupos de tratamiento vs. 32% del vehículo). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a eficacia entre ruxolitinib y los comparadores activos²⁹.

Baricitinib oral

Baricitinib, un inhibidor de JAK1/2 (Olmiant[®], Lilly), está aprobado por la FDA³⁰ y la *European Medicines Agency* (EMA)³¹ para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a grave con dosis recomendadas de 4 mg al día.

Recientemente ha recibido la aprobación para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave³¹.

Se ha estudiado en un ensayo en fase IIb para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a grave en 271 pacientes. La respuesta PASI75 en la semana 12 fue significativamente superior para el grupo tratado con 8 mg y de 10 mg una vez al día en comparación con placebo (42,9%, 54,1% y 16,1%, respectivamente). Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron las infecciones, con una tasa de incidencia del 26,5% en el grupo placebo y del 21,5% para los grupos de baricitinib, siendo la más común la nasofaringitis³².

Abrocitinib oral

Abrocitinib (Pfizer) es un inhibidor de JAK1 que se ha evaluado para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave en un ensayo en fase II de 12 semanas de duración, asignando 59 pacientes en total a recibir aleatoriamente 200 mg/24 h, 400 mg/24 h o 200 mg/12 h o placebo durante 4 semanas. En la semana 4, la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta PASI75 fue de 17% para placebo y 200 mg/24 h, 50% para 400 mg/24 h y 60% para 200 mg/12 h. Se observaron más anormalidades analíticas (neutropenia, trombocitopenia, reticulopenia) en el grupo 200 mg/12 h, pero sin infecciones graves ni hemorragias asociadas³³.

Solcitinib oral

Se ha descrito una mejoría de la psoriasis dependiente de la dosis con Solcitinib (GlaxoSmithKline), un inhibidor JAK1 que se ha ensayado en fase II. Se incluyeron 60 pacientes y se observaron respuestas PASI75 del 13% con dosis de 100 mg/día, 25% con dosis de 200 mg/día, 57% con dosis de 400 mg/día y 0% con placebo³⁴.

Itacitinib adipato oral

Itacitinib adipato (Incyte Corporation), un inhibidor JAK1, demostró mejoría significativa en pacientes con psoriasis moderada a grave en un ensayo en fase II de 12 semanas de duración que incluyó a 50 pacientes. La tasa de respuesta PASI75 al cabo de un mes fue de 0%, 11,1%, 0%, 22,2% y 27,7% en los grupos placebo, itacitinib 100 mg/24 h, 200 mg/24 h, 200 mg/12 h y 600 mg/24 h, respectivamente. Únicamente se observaron diferencias significativas con placebo en el grupo de itacitinib 600 mg al día³⁵.

Pefitinib oral

Pefitinib (Smyraf[®], Astellas Pharma Inc.) es un inhibidor pan-JAK aprobado en Japón para el tratamiento de la artritis reumatoide³⁶ que ha demostrado eficacia en un ensayo de fase II en 124 pacientes con psoriasis en placas moderada a grave. Los pacientes recibieron tratamiento activo (10 mg, 25 mg, 60 mg, 100 mg dos veces al día o 50 mg una vez al día) o placebo. El promedio de mejoría en PASI y *Body Surface Area* (BSA) con respecto al valor basal fue significativamente superior en todos los grupos de tratamiento en comparación

con el grupo placebo a las 6 semanas, de forma dependiente de la dosis³⁷.

Inhibidores de TYK2

Las investigaciones actuales se centran en los inhibidores de TYK2 para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave.

La proporción de pacientes que alcanzó PASI75 a las 12 semanas en un ensayo en fase II con 267 pacientes fue significativamente superior con deucravacitinib (un inhibidor de TYK2, Bristol-Myers Squibb) que con placebo (39% a dosis de 3 mg/24 h, 69% a dosis de 3 mg/12 h, 67% a dosis de 6 mg/12 h y 75% a dosis de 12 mg/24 h, en comparación con 7% en el grupo placebo). La tasa de respuesta PASI90 fue 43% a las 12 semanas, y la tasa de respuesta PASI100 fue del 25%³⁸. Actualmente, hay tres ensayos de fase III en curso con este fármaco (NCT04036435³⁹, NCT03924427⁴⁰), uno de ellos comparándolo con apremilast (NCT03611751⁴¹).

Brepocitinib (Pfizer), un inhibidor potente de TYK2/JAK1, se está evaluando como tratamiento de la psoriasis. En un ensayo en fase I, 30 pacientes con psoriasis en placas moderada a grave recibieron 30 mg o 100 mg oralmente o placebo una vez al día durante 28 días. La respuesta PGA0/1 se consiguió en el 57,1%, 100% y 0% de los casos respectivamente⁴². Su aplicación tópica se está testando actualmente en un ensayo en fase IIb en pacientes con psoriasis leve a moderada (NCT03850483)⁴³.

Finalmente, se está investigando otro inhibidor de TYK2 (PF-06826647, Pfizer) para psoriasis moderada a grave en un ensayo en fase II (NCT03895372)⁴⁴.

Dermatitis atópica

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria cutánea con una respuesta inmune polarizada con predominio Th2 en su fase aguda. La vía JAK/STAT juega un papel esencial en la disregulación de la respuesta inmune en la DA, incluyendo la sobrerregulación de la respuesta Th2, la activación de los eosinófilos, la supresión de las células T reguladoras (Treg) y la maduración de las células B, con diferenciación a células plasmáticas y secreción de inmunoglobulina E (IgE) que se une a los mastocitos cutáneos y causa liberación de histamina. La respuesta Th2 produce asimismo liberación de citocinas proinflamatorias y factores proangiogénicos por las células epidérmicas.

La DA se asocia a un incremento en la señalización a través de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2⁴⁵ (fig. 1). JAK1, JAK3 y STAT6 son componentes de la señalización IL-4 críticos para la diferenciación Th2^{46–48} y la producción de IL-4, IL-5, IL-10, e IL-13. STAT6 regula los genes involucrados en Th2 y diferenciación de células B, el *switching* de IgG a IgE y la producción de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II. Diversos polimorfismos de STAT6 se han relacionado con una mayor susceptibilidad a la DA y presencia de niveles elevados de IgE⁴⁹.

La vía IL-4/IL-13/JAK/STAT⁵⁰ es importante para la integridad de la barrera cutánea. Se ha demostrado que la supresión mediante un JAKi no selectivo de la activación de STAT3 inducida por IL-4/IL-13 mejora la función de barrera, promoviendo la producción de filagrina y loriscrina⁵¹. Además, IL-4 e IL-13 también intervienen en el prurito mediante

sus interacciones con IL-4R α y JAK1 en las neuronas sensoriales⁵².

Otros factores, además de la IL-4, son importantes para la diferenciación Th2. La linfopoyetina del estroma tímico (TSLP) promueve la diferenciación Th2, activa las células natural killer (NK) y los basófilos y afecta la maduración de células B. La TSLP se une a un heterodímero compuesto por receptor de TSLP y receptor IL-7 alfa e induce la forforilación de JAK1 y JAK2, llevando a la activación de STAT1, STAT3 y STAT5⁵³.

La vía de la tirosina cinasa esplénica (*spleen tyrosine kinase*, SYK) también está involucrada en la patogénesis de la DA. SYK es una tirosina cinasa citoplasmática involucrada en la señalización de citocinas proinflamatorias y la producción de CCL20, que atrae células Th17 a la piel^{54,55} (fig. 1). La inhibición de SYK suprime esta activación y determina un efecto antiinflamatorio, que puede ser sinérgico con la inhibición concomitante de JAK; se han visto resultados favorables con algunos inhibidores duales para el tratamiento de la DA.

Tofacitinib oral

Un estudio abierto con 6 pacientes tratados con tofacitinib 5 mg una o dos veces al día, además de tratamiento tópico, mostró una reducción del *Severity Scoring of Atopic Dermatitis* (SCORAD) del 36,6% en la semana 8 a 12, y del 12% a la semana 29 sin efectos adversos destacables⁵⁶.

Tofacitinib tópico

La aplicación de tofacitinib tópico al 2% (20 mg/g) cada 12 h en 69 pacientes con DA leve a moderada durante 4 semanas consiguió una reducción del 81,7% en la puntuación *Eczema Area and Severity Index* (EASI) al cabo de 4 semanas, en comparación con el 29,9% del placebo. También mejoraron desde la primera semana de tratamiento el *Investigator Global Assessment* (IGA), el BSA y el prurito⁵⁷.

Baricitinib oral

Baricitinib (Olumiant®, Lilly) se ha estudiado en un ensayo de fase II y dos ensayos de fase III para DA moderada a grave.

Se empleó de forma concomitante con triamcinolona 0,1% tópica durante 16 semanas en un ensayo en fase II con 124 pacientes⁵⁸. Los pacientes tratados con dosis de 2 mg y 4 mg mejoraron la gravedad de la DA de forma significativa en comparación con placebo, con una mejoría rápida del prurito en la primera semana y *Health-related quality of life* (HRQoL). En el grupo tratado con baricitinib 4 mg consiguieron respuesta EASI-50 a las 16 semanas el 61% de los pacientes, en comparación con 37% en el grupo placebo.

En dos estudios en fase III en adultos (BREEZE-AD1 –con 624 pacientes– y BREEZE-AD2 –con 615 pacientes–) baricitinib mejoró la gravedad de la DA a las 16 semanas y consiguió una rápida reducción del prurito a partir de la primera semana. En BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2 consiguieron IGA0/1 en la semana 16 el 4,8% y 4,5% de los pacientes de los grupos placebo, el 11,8% y 8,8% de los grupos tratados con baricitinib 1 mg, el 11,4% y 10,6% de los tratados

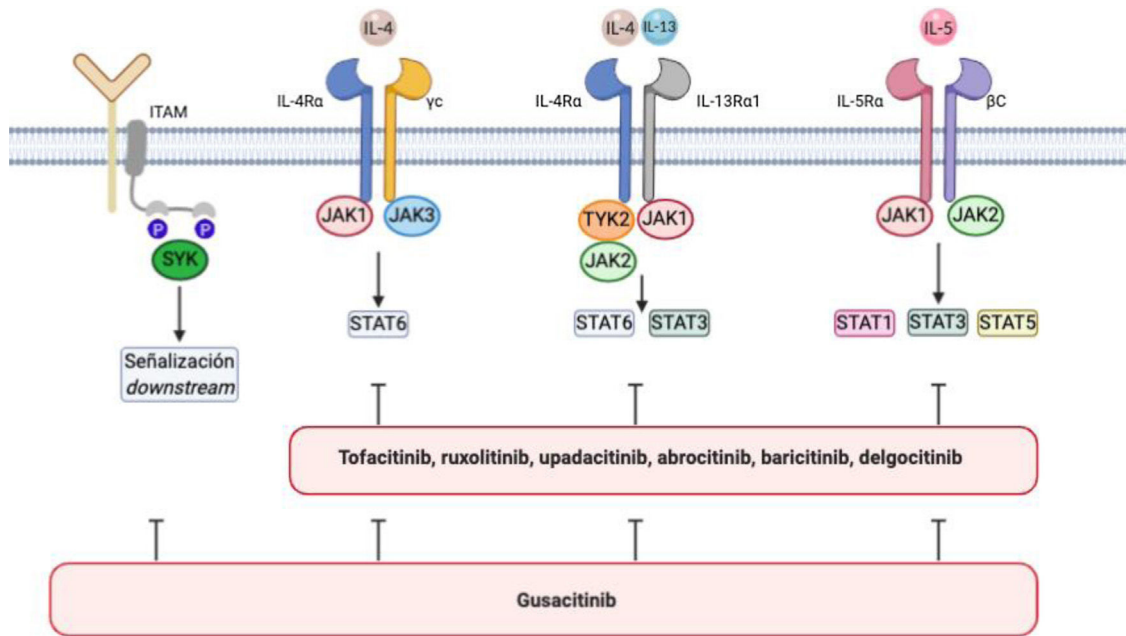


Figura 1 Vía de señalización IL-4/IL-13/JAK/STAT y vía SYK en dermatitis atópica.

Se representan en la imagen los diferentes inhibidores de JAK y los inhibidores duales de JAK/SYK en dermatitis atópica. Las funciones biológicas de IL-4 e IL-13 son mediadas por su unión a las subunidades IL-4R α e IL-13R α 1 de los correspondientes receptores. La IL-4 se une a un receptor de tipo I que comprende la IL-4R α y la cadena γ del receptor de citocinas o bien a un receptor tipo II configurado por IL-4R α e IL-13R α 1. Este último es el receptor principal de IL-13.

La IL-5 producida como consecuencia de la polarización Th2 se une a la subunidad IL-5R α de su receptor, formando un complejo con una subunidad de señalización compartida, la cadena β , e induciendo la fosforilación de JAK1/JAK2 y la activación de STAT1, STAT3, y STAT5.

La SYK se une mediante sus dominios SH2 característicos a motivos de activación de inmunorreceptores basados en tirosina (ITAM) difosforilados, situados en la región citoplasmática de diversos receptores inmunológicos, como por ejemplo los receptores de células T, B, NK o los diversos receptores para la fracción constante de inmunoglobulina (Fc) localizados en neutrófilos, mastocitos, macrófagos, células dendríticas y otras estirpes del sistema inmune. Como resultado de esta interacción se activan otras proteínas que transmiten las señales «aguas abajo».

Dibujo creado con la ayuda de Biorender.com.

con baricitinib 2 mg y el 16,8% y 13,8% de los tratados con baricitinib 4 mg, respectivamente⁵⁹. Los efectos adversos más frecuentes fueron nasofaringitis, cefalea y elevación de CPK, y se está evaluando la seguridad a largo plazo (NCT03334435⁶⁰).

Recientemente baricitinib ha recibido la aprobación de la EMA para el tratamiento de pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en pacientes adultos candidatos a tratamiento sistémico, con una dosis recomendada de 4 mg al día³¹.

Upadacitinib oral

Upadacitinib (Rinvoq®, AbbVie) es un inhibidor JAK1 aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide⁶¹. En un ensayo clínico de fase IIb se evaluó la eficacia y seguridad en adultos con DA moderada-grave. Se asignaron aleatoriamente 167 pacientes a recibir tres dosis diferentes de upadacitinib (7,5 mg, 15 mg o 30 mg diarios) o placebo. El porcentaje promedio de mejoría del EASI en la semana 16 con respecto al valor basal fue superior al placebo para todas

las dosis de upadacitinib (39% para 7,5 mg, 62% para 15 mg, 74% para 30 mg vs. 23% en el grupo placebo). Se observó una respuesta EASI-100 en el 24% de los pacientes tratados con 30 mg diarios, mientras que no se observó en ningún paciente tratado con placebo.

Recientemente se han publicado los resultados de dos ensayos en fase III –Measure Up 1 y Measure Up 2– que evalúan la eficacia y seguridad de upadacitinib para el tratamiento de la DA moderada a grave en adultos y adolescentes (NCT03569293⁶² y NCT03607422⁶³). Entre los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg –n=281 (Measure Up 1) y n=276 (Measure Up 2)– consiguieron EASI75 en la semana 16 el 70%/60%, mientras que lo hicieron el 80%/73% de los que recibieron upadacitinib 30 mg –n=285 (Measure Up 1) y n=282 (Measure Up 2)– y solo el 16%/13% del grupo placebo –n=281 (Measure Up 1) y n=278 (Measure Up 2)–. Por lo que respecta a IGA 0/1, lo lograron el 48%/39% de los pacientes tratados con upadacitinib 15 mg y el 62%/52% de los tratados con upadacitinib 30 mg, en comparación con el 8%/5% de los grupos placebo. Se produjo una reducción precoz del prurito para ambas dosis, que se mantuvo a la semana 16. Los efectos adversos observados con mayor frecuencia fueron

acné, nasofaringitis, infecciones de vías respiratorias altas y cefalea^{64,65}.

Además se está evaluando la seguridad y farmacocinética de diferentes dosis de upadacitinib en población pediátrica con DA grave (NCT03646604⁶⁶) y se encuentra en curso un ensayo en fase III que compara upadacitinib con dupilumab en adultos (NCT03738397⁶⁷).

Abrocitinib oral

Abrocitinib podría ser efectivo y bien tolerado en pacientes con DA moderada a grave.

En un estudio de fase IIb controlado con placebo de 12 semanas de duración se trataron 269 adultos con 4 dosis diarias (10, 30, 100, 200 mg). Se observó mejoría del EASI significativa con respecto a placebo solo para 100 y 200 mg al día (reducción de 59% y 82,6% respectivamente vs. 35,2% del grupo placebo), con reducción del prurito ya en el día 2 del estudio⁶⁸.

En un ensayo en fase III publicado recientemente se trataron 391 adolescentes y adultos con abrocitinib 200 mg o 100 mg o placebo 12 semanas. Una mayor proporción de pacientes en los grupos abrocitinib 200 mg y 100 mg vs. placebo consiguieron IGA0/1 (38,1%, 28,4% y 9,1%, respectivamente), EASI75 (61%, 44,5%, 10,4%, respectivamente) y EASI90 (37,7%, 23,9% y 3,9%, respectivamente). El 65,8% de los pacientes del grupo tratado con 200 mg, el 62,7% del grupo tratado con 100 mg y el 53,8% del grupo placebo presentaron efectos adversos. Los más frecuentes fueron náuseas en el grupo de 200 mg, nasofaringitis en el grupo de 100 mg y dermatitis atópica en el grupo placebo. Se observaron efectos adversos graves en los grupos de abrocitinib 200 mg, 100 mg y placebo en el 1,3%, 3,2% y 1,3% de los pacientes, respectivamente. Se consideraron relacionados con el tratamiento un caso de herpangina y una neumonía en el grupo de abrocitinib 100 mg. Dos pacientes en el grupo tratado con abrocitinib 200 mg desarrollaron herpes zóster y dos pacientes en el grupo tratado con abrocitinib 100 mg desarrollaron eczema herpeticum. Además en el grupo tratado con 200 mg se produjo un descenso del número de plaquetas en dos pacientes y trombocitopenia en 5 pacientes⁶⁹.

Se está estudiando la eficacia y seguridad de abrocitinib en adolescentes a largo plazo (NCT03796676⁷⁰; NCT03627767⁷¹; NCT03422822⁷²). Existen estudios en curso que comparan la eficacia de abrocitinib oral con dupilumab subcutáneo en adultos con DA (NCT04345367⁷³, NCT03720470⁷⁴).

Gusacitinib oral

Gusacitinib (Asana BioSciences) es un inhibidor dual de la vía JAK y SYK que se está ensayando por vía oral. En un ensayo en fase Ib con 36 pacientes se consiguió EASI50 y disminución del prurito en casi todos ellos a las 4 semanas de tratamiento con dosis de 20, 40 o 80 mg. Se consiguió una respuesta EASI75 en el 63% de los pacientes tratados con 40 mg y el 50% de los tratados con 80 mg cada 24 h, en comparación con 22% del grupo placebo. La mejoría en el EASI se correlacionaba con un descenso en los biomarcadores Th2 y Th22 cutáneos⁷⁵.

Un ensayo en fase IIb controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de ASN002 en DA moderada a grave, incluyendo 220 pacientes, se encuentra pendiente de resultados (NCT03531957⁷⁶).

Ruxolitinib tópico

En un estudio en fase IIb⁷⁷, 307 pacientes con DA de leve a moderada se aleatorizaron a recibir durante 8 semanas ruxolitinib en crema 1,5%/12 h, 1,5%/24 h, 0,5%/24 h o 0,15%/24 h, vehículo o crema de acetónido de triamcinolona 0,1% cada 12 h durante 4 semanas. Todos los regímenes de ruxolitinib demostraron beneficio terapéutico en la semana 4, pero el que produjo un cambio mayor en el EASI fue el grupo de ruxolitinib 1,5%/12 h (71,6% vs. 15,5% del vehículo). Los pacientes tratados con ruxolitinib 1,5%/12 h o cada 24 h presentaron mayor mejoría en el EASI en comparación con el grupo tratado con triamcinolona 0,1% aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Además, ruxolitinib consiguió reducir el prurito de forma rápida y mantenida, fue bien tolerado y no se observaron reacciones relevantes en el sitio de aplicación.

Actualmente un ensayo en fase I está evaluando la seguridad y farmacocinética de ruxolitinib tópico en pacientes pediátricos (NCT03257644⁷⁸), y otros ensayos en fase III incluyen adolescentes (NCT03745638⁷⁹, NCT03745651⁸⁰).

Delgocitinib tópico

Delgocitinib (Corectim®, Japan Tobacco/LEO Pharma), un inhibidor de JAK1, JAK2 y JAK3, se ha desarrollado como tratamiento tópico de la DA⁸¹. Los estudios en fase I y II^{82,83} probaron el concepto de eficacia terapéutica por lo que respecta a la gravedad de la enfermedad y el prurito. Se ha observado mejoría del prurito al cabo de un día del inicio de la aplicación de delgocitinib, probablemente debido a la inhibición de IL-31.

Recientemente se ha publicado un estudio que evalúa la eficacia y seguridad de delgocitinib 0,5% en pomada en 158 pacientes japoneses de 16 años o más con DA moderada a grave. El cambio medio porcentual en la puntuación EASI a las 4 semanas desde el inicio fue de -44,3% en el grupo delgocitinib y 1,7% en el grupo que se aplicó vehículo, y los resultados se mantuvieron a las 24 semanas. Tuvieron lugar efectos adversos, mayoritariamente leves, en el 4,7% de pacientes en el grupo tratado con delgocitinib y en el 1,9% de pacientes en el grupo que se aplicó vehículo. El efecto adverso más común fue nasofaringitis, seguido de erupción variceliforme de Kaposi y acné⁸⁴.

Delgocitinib tópico al 0,5% (Corectim®) ha sido aprobado en Japón para el tratamiento de la DA⁸⁵. Hay estudios en marcha evaluando diferentes concentraciones (NCT03725722⁸⁶) e incluyendo pacientes pediátricos (NCT03826901⁸⁷).

Otros

Existe un estudio en curso evaluando la eficacia y seguridad de SHR0302, un inhibidor de JAK1 (NCT04162899⁸⁸), para el tratamiento de pacientes con DA moderada a grave. Otro

Tabla 1 Uso de inhibidores de JAK en otras dermatosis. En la tabla se muestran los estudios realizados o en curso con inhibidores de JAK para el tratamiento de diferentes dermatosis, los principales resultados obtenidos y la seguridad de los mismos. La evidencia disponible con JAKi se basa principalmente en series de casos, aunque hay ensayos clínicos en curso

Enfermedad	Inhibidor de JAK	Estudios	Resultados	Seguridad
Dermatomiositis	Tofacitinib oral	Kurtzman DJB, et al. (2016) ⁹⁰ -n = 3 (2 con DM clásica, 1 con DM amiofática) -Tofacitinib 5-10mg/12h (1 paciente hidroxicloroquina concomitante)	- Respuesta clínica a las 4 semanas - Periodo medio de tratamiento de 9,6 meses - Mejoría media en CDASI scores de 12 puntos - Mejoría del prurito en todos los pacientes - Mejoría de fuerza y la fatiga en todos los pacientes con DM clásica	No describen efectos adversos
		Wendel S, et al. (2019) ⁹¹ -n = 2 - Paciente A: DM clásica con calcificaciones musculares y subcutáneas. Tratado con tofacitinib 5mg/12h + MTX 12,5mg/semana + PDN 5mg/día - Paciente B: DM clásica con calcificaciones y enfermedad pulmonar intersticial. CDASI 25. Tratado con tofacitinib 5mg/12h	- Paciente A: estabilización de las calcificaciones a las 2 semanas. A las 28 semanas calcificaciones estables o en regresión, sin aparición de úlceras acrales - Paciente B: mejoría de síntomas respiratorios, cutáneos y musculoesqueléticos. CDASI de 10 a las 12 semanas. A las 28 semanas CDASI de 3, sin aparición de nuevas calcificaciones y mejoría o estabilización de las previas	- Paciente A: hipercalcemia transitoria y moderada, incremento de peso - Paciente B: incremento de peso
		NCT03002649 ⁹² - Fase I - n = 10 - Pacientes con DM refractaria - Tofacitinib 11mg/24h. 12 semanas de tratamiento con periodo de extensión de 4 semanas	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Ruxolitinib oral	Hornung T, et al. (2014) ⁹³ - n = 1 - DM clásica, CDASI = 30 - Ruxolitinib 15mg/12h Fetter T, et al. (2020) ⁹⁴ - n = 1 - DM clásica de 6 años de evolución + alopecia areata de 10 años evolución - Ruxolitinib 10mg/12h--> 30mg/24h	- CDASI = 0 a los 2 meses -Recuperación de fuerza muscular - A los 4 meses mejoría de las mialgias, fuerza muscular y lesiones cutáneas de DM. Recrecimiento de pelo y cejas	No describen efectos adversos No describen efectos adversos

Tabla 1 (continuación)

Enfermedad	Inhibidor de JAK	Estudios	Resultados	Seguridad
EICH cutánea	Ruxolitinib oral	Jalles C, et al. (2020) ⁹⁵ - n = 1 - DM clásica con MDA5 + y neumonía intersticial rápidamente progresiva - Ruxolitinib 15mg/12h + corticoides 4mg/24h	- A los 9 meses estabilización clínica sin signos de actividad de la enfermedad a nivel muscular, pulmonar o cutáneo	Desarrolló un carcinoma pulmonar microcítico y se suspendió ruxolitinib
		Spoerl S, et al. (2014) ⁹⁶ - n = 4 - Pacientes con EICH cutánea refractarios a corticoides y a 2 inmunosupresores previos. Área afecta 50% - Ruxolitinib oral 10mg/12h	- Reducción del área afectada a < 25% - Respuesta en 1 semana y una semana y media	No describen efectos adversos
		Zeiser R, et al. (2015) ⁹⁷ - Estudio retrospectivo de 19 centros en Europa y Estados Unidos. - 95 pacientes con EICH refractaria a corticoides (EICH aguda n = 54, EICH crónica n = 41), todos moderada-grave. - Ruxolitinib 5-10mg/12h	- EICH aguda: la tasa de respuesta global fue de 81,5% (44/54), incluyendo 25 respuestas completas (46,3%). Mediana de tiempo hasta respuesta de 1,5 semanas. - EICH crónica: tasa de respuesta global de 85,4% (35/41), 78% respuesta parcial (32/41) y 7,3% respuesta completa (3/41). Mediana hasta respuesta de 3 semanas. - Los pacientes con afectación cutánea mostraron una respuesta muy satisfactoria. 85% obtuvieron respuesta y el 50% respuesta completa	Citopenias (55,6% en el grupo EICH aguda y 17,1% en EICH crónica) Reactivación CMV (33,3% en EICH aguda y 14,6% en EICH crónica)
		Sarmiento M, et al. (2017) ⁹⁸ - n = 8 - EICH refractaria a corticoides y fotoféresis extracorpórea. 3 pacientes EICH aguda (1 pulmonar, 2 cutáneo, 1 multisistémico), 5 pacientes EICH crónica (3 cutáneo) - Ruxolitinib oral 10-20mg/día Ensayos en curso: - Fase II: NCT03491215 NCT02953678 NCT03616184 - Fase III: NCT02913261 NCT03112603	No dispone de resultados	2 pacientes precisaron reducción de dosis por neutropenia grado 2 No dispone de resultados

Tabla 1 (continuación)

Enfermedad	Inhibidor de JAK	Estudios	Resultados	Seguridad
Hidradenitis supurativa	Itacitinib oral	Ensayos en curso Fase I: NCT03497273 Fase II: NCT03846479 Fase III: NCT03584516	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Ruxolitinib tópico	Ensayos en curso Fase II NCT03395340	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Baricitinib oral	Ensayos en curso Fase I/II: NCT02759731	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Tofacitinib oral	Savage KT et al. (2020) ⁹⁹ - n = 2 - Paciente A: HS estadio de Hurley III. Tratado con tofacitinib 5mg/12h + amoxicilina 500mg/12h + ciclosporina 5mg/kg - Paciente B: HS estadio de Hurley III. Tofacitinib 5mg/12h + amoxicilina-clavulánico 3 semanas + azitromicina 1 semana + MMF 1250mg/12h + corticoides tópicos	- Paciente A: a los 4 meses disminución del dolor y del número de lesiones, permitiendo reducción de ciclosporina. A los 11 meses sin dolor y persistencia solo de lesiones inactivas - Paciente B: disminución de hospitalizaciones, mejoría de las úlceras	- Paciente A. sin efectos adversos - Paciente B: herpes zóster a los 3 años del inicio
Liquen plano	INCB054707 oral (inhibidor JAK1)	Ensayos en curso Fase II: NCT03607487 NCT03569371	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Tofacitinib oral	Yang CC, et al. (2018) ¹⁰⁰ - Liquen plano pilar n = 10 - Tofacitinib 10-15mg/día durante 2-19 meses. - Tratamiento adyuvante: triamcinolona intralesional (2 pacientes), HCQ (1 paciente), triamcinolona intralesional + HCQ (1 paciente), triamcinolona IL + pomada tacrolimus (1 paciente)	- Respuesta clínica en 8 pacientes (4 en monoterapia y 4 con tratamiento adyuvante) - LPPAI inicial 6,22 y postratamiento 3,08. Reducción en LPPAI entre 30-94%.	1 paciente incremento de peso (4,5 kg a los 12 meses del inicio)

Tabla 1 (continuación)

Enfermedad	Inhibidor de JAK	Estudios	Resultados	Seguridad
		Damsky W, et al. (2020) ¹⁰¹ - n = 3 con liquen plano erosivo refractario a tratamientos previos (paciente 1: prednisona, metilprednisolona; paciente 2: metotrexato, micofenolato mofetilo, ciclosporina; paciente 3: prednisona, acitretino). - Tofacitinib 5mg/12h - El paciente 1 recibió tratamiento adyuvante con MTX y PDN 10 mg diarios	- Paciente A: Remisión de síntomas y de lesiones. Al suspender tofacitinib y MTX presentó recurrencia, al reintroducir tofacitinib se observó nuevamente mejoría - Paciente B: desaparición del dolor y sangrado. Remisión de las lesiones. - Paciente C: desaparición del dolor. Remisión de las lesiones.	No describen efectos adversos
Lupus eritematoso cutáneo	Ruxolitinib tópico	Ensayos en curso Fase II NCT03697460	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Ruxolitinib oral	Wenzel J, et al. (2016) ¹⁰² - n = 1 Paciente con mielofibrosis primaria y perniois lúpica -Ruxolitinib 20mg/12h	Remisión completa de las lesiones cutáneas a los 4 meses	No describen efectos adversos
	Baricitinib oral	Wallace DJ, et al. (2018) ¹⁰³ - Ensayo fase II, 24 semanas - n = 314, randomizados a placebo, baricitinib 2mg/día o baricitinib 4mg/día (1:1:1) - Pacientes con LES. El 84% tenían actividad mucocutánea medida por SLEDAI-2K, aunque con CLASI bajo	No se observó mejoría significativa en las lesiones cutáneas. El CLASI basal era de 4,2 lo que podría ser insuficiente para hallar diferencias entre placebo y grupo de tratamiento.	En el grupo baricitinib 4 mg 6% infecciones graves, en el grupo 2 mg un 2% y en el grupo placebo 1%. Baricitinib resultó en disminución dosis dependiente de hemoglobina, neutrófilos y triglicéridos, e incremento de plaquetas, CK, colesterol HDL y colesterol total
Eccema crónico de manos	Tofacitinib oral	Ensayos en curso Fase I: NCT03159936	No dispone de resultados	No dispone de resultados
	Delgocitinib tópico	Ensayos en curso Fase II: NCT03683719 NCT02664805	No dispone de resultados	No dispone de resultados
Pioderma gangrenoso	Tofacitinib oral	Gregory MH, et al. (2019) ¹⁰⁴ - n = 1. - Tofacitinib 10mg/12h oral + infliximab 10mg/kg (cada 4 semanas)	A las 3 semanas de añadir tofacitinib la lesión estaba prácticamente curada	No describen efectos adversos

Tabla 1 (continuación)

Enfermedad	Inhibidor de JAK	Estudios	Resultados	Seguridad
Sarcoidosis cutánea	Ruxolitinib oral	Kochar B, et al. (2019) ¹⁰⁵ - n = 3. Enfermedad de Crohn y PG refractario - Tratados con tofacitinib 5-10mg/12h para artritis inflamatoria grave	- Paciente A. A las 2 semanas mejoría, a las 12 semanas resolución del PG -Paciente B: PG curó completamente a las 12 semanas - Paciente C: Mejoría de las lesiones al mes pero requirió incremento de dosis a 10mg/12h para la resolución completa	No describen efectos adversos
		Nasifoglu S, et al. (2018) ¹⁰⁶ - n = 1 - Policitemia vera concomitante con JAK2 mutado	Mejoría rápida del PG y a los 4 años desaparición de la lesión	No describen efectos adversos
		Damsky W, et al. (2019) ¹⁰⁷ - n = 3 - Tofacitinib 5mg/12h	2 pacientes presentaron respuesta completa 1 paciente perdió el seguimiento después de una mejoría del 96% en CSAMI a los 4 meses	No describen efectos adversos
Granuloma anular	Tofacitinib oral	Damsky W, et al. (2019) ¹⁰⁷ - n = 1 - Tofacitinib 5mg/12h	Respuesta completa	No describen efectos adversos

Ensayos en curso obtenidos de [Clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov)¹⁰⁸.

CDASI: Cutaneous Dermatomyositis Disease Area and Severity Index; CK: creatin kinasa; CLASI: Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index; CMV: citomegalovirus; CSAMI: cutaneous sarcoidosis activity and morphology instrument; DM: dermatomiositis; EICH: enfermedad del injerto contra el huésped; HCQ: hidroxicloroquina; HS: hidradenitis supurativa; LES: lupus eritematoso sistémico; LPPAI: Lichen Planopilaris Activity Index; MMF: micofenolato mofetilo; MTX: metotrexato; PDN: prednisona; PG: pioderma gangrenoso; SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000.

estudio con brepocitinib tópico para la DA leve a moderada está pendiente de resultados (NCT03903822)⁸⁹.

Otras aplicaciones en dermatología

Recientemente los JAKi se han empleado para el tratamiento de otras entidades dermatológicas refractarias al tratamiento en las que la activación de la vía JAK/STAT tiene un papel clave, como se detalla en la [tabla 1](#).

Conclusiones

La disregulación de la vía JAK/STAT podría intervenir en la patogenia de muchas enfermedades dermatológicas, incluyendo el vitíligo, la alopecia areata, la psoriasis y la DA. Los JAKi se podrían usar para tratar simultáneamente diferentes enfermedades inflamatorias cutáneas con similitudes patogénicas y vías de señalización compartidas, con un perfil de seguridad aceptable.

Por lo que respecta a la psoriasis moderada a grave, tofacitinib se ha evaluado en ensayos en fase I, II y III, que muestran eficacia especialmente a dosis de 10 mg/12 h, aunque no ha sido aprobado por los comités regulatorios. Datos recientes sugieren que los inhibidores de TYK2 podrían ofrecer resultados prometedores para el tratamiento de la psoriasis. Uno de ellos, deucravacitinib, ha mostrado la máxima eficacia como tratamiento oral para la psoriasis hasta la fecha. Las opciones terapéuticas en DA son actualmente limitadas pero los JAKi orales y tópicos han demostrado resultados esperanzadores, con reducciones en la gravedad de la DA y una rápida y marcada mejoría del prurito y la calidad de vida. Recientemente baricitinib ha sido aprobado para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave en adultos.

Los JAKi en un futuro podrían ser una alternativa terapéutica real para algunas enfermedades inflamatorias de la piel. Los inhibidores selectivos tienen un perfil de eficacia/seguridad superior, mientras que los no selectivos se están desarrollando principalmente por vía tópica. La inhibición de múltiples señales, y en especial de la respuesta a interferón, podría determinar una mayor susceptibilidad a infecciones y reactivaciones víricas; aunque por el momento el perfil de eficacia/seguridad parece favorable, son precisos más estudios para evaluar las dosis óptimas para optimizar la eficacia, coste-efectividad y seguridad a largo plazo de esta clase terapéutica en sus posibles indicaciones dermatológicas.

Conflicto de intereses

C. Garcia-Melendo declara no tener conflicto de intereses.

X. Cubiró ha recibido honorarios de Novartis, Leo-Pharma y Almirall.

L. Puig ha recibido honorarios y/o ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Almirall, Amgen, Baxalta, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, JS BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, Samsung-Bioepis, Sanofi, y UCB.

Bibliografía

1. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:736–44.
2. Villarino AV, Kanno Y, Ferdinand JR, O'Shea JJ. Mechanisms of Jak/STAT Signaling in Immunity and Disease. *J Immunol*. 2015;194:21–7.
3. Morelli M, Scarponi C, Mercurio L, Facchiano F, Pallotta S, Madonna S, et al. Selective Immunomodulation of Inflammatory Pathways in Keratinocytes by the Janus Kinase (JAK) Inhibitor Tofacitinib: Implications for the Employment of JAK-Targeting Drugs in Psoriasis. *J Immunol Res*. 2018;2018:1–18.
4. Andrés RM, Hald A, Johansen C, Kragballe K, Iversen L. Studies of Jak/STAT3 expression and signalling in psoriasis identifies STAT3-Ser727 phosphorylation as a modulator of transcriptional activity. *Exp Dermatol*. 2013;22:323–8.
5. Hald A, Andrés RM, Salskov-Iversen ML, Kjellerup RB, Iversen L, Johansen C. STAT1 expression and activation is increased in lesional psoriatic skin: STAT1 expression and activation in psoriasis. *Br J Dermatol*. 2013;168:302–10.
6. Sano S, Chan KS, Carbajal S, Clifford J, Peavey M, Kiguchi K, et al. Stat3 links activated keratinocytes and immunocytes required for development of psoriasis in a novel transgenic mouse model. *Nat Med*. 2005;11:43–9.
7. Zhou X, Krueger JG, Kao M-CJ, Lee E, Du F, Menter A, et al. Novel mechanisms of T-cell and dendritic cell activation revealed by profiling of psoriasis on the 63,100-element oligonucleotide array. *Physiol Genomics*. 2003;13:69–78.
8. Van der fits L, van der wel LI, Laman JD, Prens EP, Verschuren MCM. In psoriasis lesional skin the type I interferon signaling pathway is activated whereas interferon- α sensitivity is unaltered. *J Invest Dermatol*. 2004;122:51–60.
9. Yang X-P, Ghoreschi K, Steward-Tharp SM, Rodriguez-Canales J, Zhu J, Grainger JR, et al. Opposing regulation of the locus encoding IL-17 through direct, reciprocal actions of STAT3 and STAT5. *Nat Immunol*. 2011;12:247–54.
10. Enzo Calautti, Lidia Avale, Valeria Poli. Psoriasis: A STAT3-Centric View. *Int J Mol Sci*. 2018;19:171.
11. Wolk K, Witte E, Wallace E, Döcke W-D, Kunz S, Asadullah K, et al. IL-22 regulates the expression of genes responsible for antimicrobial defense, cellular differentiation, and mobility in keratinocytes: a potential role in psoriasis. *Eur J Immunol*. 2006;36:1309–23.
12. Sestito R, Madonna S, Scarponi C, Cianfarani F, Failla CM, Cavani A, et al. STAT3-dependent effects of IL-22 in human keratinocytes are counterregulated by sirtuin 1 through a direct inhibition of STAT3 acetylation. *FASEB J*. 2011;25:916–27.
13. Hawkes JE, Chan TC, Krueger JG. Psoriasis pathogenesis and the development of novel targeted immune therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140:645–53.
14. Ficha técnica Xeljanz 5 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. [consultado 19 Dic 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html.
15. U.S. FDA Approves Pfizer's XELJANZ® (tofacitinib) for the treatment of active polyarticular course juvenile idiopathic arthritis | Pfizer [Internet]. [consultado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-pfizers-xeljanzr-tofacitinib-treatment>.
16. Virtanen TA, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33:15–32.
17. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2 b randomized

- placebo-controlled dose-ranging study: Tofacitinib improves the clinical signs of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:668–77.
18. Bachelez H, van de Kerkhof PCM, Strohal R, Kubanov A, Valenzuela F, Lee J-H, et al. Tofacitinib versus etanercept or placebo in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a phase 3 randomised non-inferiority trial. *Lancet Lond Engl.* 2015;386:552–61.
 19. Papp KA, Menter MA, Abe M, Elewski B, Feldman SR, Gottlieb AB, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol.* 2015;173:949–61.
 20. Papp KA, Krueger JG, Feldman SR, Langley RG, Thaci D, Torii H, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: Long-term efficacy and safety results from 2 randomized phase-III studies and 1 open-label long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74:841–50.
 21. Merola JF, Elewski B, Tatulych S, Lan S, Tallman A, Kaur M. Efficacy of tofacitinib for the treatment of nail psoriasis: Two 52-week, randomized, controlled phase 3 studies in patients with moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:79–87, e1.
 22. Feldman SR, Thaci D, Gooderham M, Augustin M, de la Cruz C, Mallbris L, et al. Tofacitinib improves pruritus and health-related quality of life up to 52 weeks: Results from 2 randomized phase III trials in patients with moderate to severe plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75:1162–70, e3.
 23. Asahina A, Etoh T, Igarashi A, Imafuku S, Saeki H, Shibasaki Y, et al. Oral tofacitinib efficacy, safety and tolerability in Japanese patients with moderate to severe plaque psoriasis and psoriatic arthritis: A randomized, double-blind, phase 3 study. *J Dermatol.* 2016;43:869–80.
 24. Krueger J, Clark JD, Suárez-Fariñas M, Fuentes-Duculan J, Cueto I, Wang CQ, et al. Tofacitinib attenuates pathologic immune pathways in patients with psoriasis: A randomized phase 2 study. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1079–90.
 25. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: a Phase 2 b randomized placebo-controlled dose-ranging study: Tofacitinib improves the clinical signs of psoriasis. *Br J Dermatol.* 2012;167:668–77.
 26. FDA declines to expand approval of Pfizer arthritis drug - Reuters [Internet]. [consultado 21 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.reuters.com/article/pfizer-psoriasis-fda/fda-declines-to-expand-approval-of-pfizer-arthritis-drug-idUSL1N12E2OW20151014>.
 27. Ports WC, Khan S, Lan S, Lamba M, Bolduc C, Bissonnette R, et al. A randomized phase 2 a efficacy and safety trial of the topical Janus kinase inhibitor tofacitinib in the treatment of chronic plaque psoriasis. *Br J Dermatol.* 2013;169:137–45.
 28. Papp KA, Bissonnette R, Gooderham M, Feldman SR, Iversen L, Soung J, et al. Treatment of plaque psoriasis with an ointment formulation of the Janus kinase inhibitor, tofacitinib: a Phase 2 b randomized clinical trial. *BMC Dermatol.* 2016;16:15.
 29. 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.
 30. FDA Approves OLUMIANT® (baricitinib) 2-mg Tablets for the Treatment of Adults with Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis | Eli Lilly and Company [Internet]. [consultado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://investor.lilly.com/news-releases/news-release-details/fda-approves-olumiant-baricitinib-2-mg-tablets-treatment-adults>.
 31. Olumiant | European Medicines Agency [Internet]. [consultado 19 Dic 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/olumiant>.
 32. 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.
 33. Schmieder GJ, Draelos ZD, Pariser DM, Banfield C, Cox L, Hodge M, et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol.* 2018;179:54–62.
 34. Ludbrook VJ, Hicks KJ, Hanrott KE, Patel JS, Binks MH, Wyres MR, et al. Investigation of selective JAK1 inhibitor GSK2586184 for the treatment of psoriasis in a randomized placebo-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol.* 2016;174:985–95.
 35. Bissonnette R, Luchi M, Fidelus-Gort R, Jackson S, Zhang H, Flores R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study of the safety and efficacy of INCB039110, an oral janus kinase 1 inhibitor, in patients with stable, chronic plaque psoriasis. *J Dermatol Treat.* 2016;27:332–8.
 36. Oral JAK Inhibitor Smyraf® Tablets approved in Japan for the treatment of rheumatoid arthritis (including prevention of structural joint damage) in patients who have an inadequate response to conventional therapies | Astellas Pharma Inc. GLOBAL WEBSITE [Internet]. [cited 2020 May 10]. Available from: <https://www.astellas.com/en/news/14651>.
 37. Papp K, Pariser D, Catlin M, Wierz G, Ball G, Akinlade B, et al. A phase 2 a randomized, double-blind, placebo-controlled, sequential dose-escalation study to evaluate the efficacy and safety of ASP015K, a novel Janus kinase inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol.* 2015;173:767–76.
 38. Papp K, Gordon K, Thaci D, Morita A, Gooderham M, Foley P, et al. Phase 2 trial of selective tyrosine kinase 2 inhibition in psoriasis. *N Engl J Med.* 2018;379:1313–21.
 39. Long-term study that measures the safety and efficacy of BMS-986165 in participants with psoriasis. - Full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 22 Apr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04036435>.
 40. An investigational study to evaluate experimental medication BMS-986165 in japanese participants with moderate-to-severe psoriasis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03924427>.
 41. An investigational study to evaluate experimental medication BMS-986165 compared to placebo and a currently available treatment in participants with moderate-to-severe plaque psoriasis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03611751>.
 42. Banfield C, Scaramozza M, Zhang W, Kieras E, Page KM, Fensome A, et al. The Safety, Tolerability Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of a TYK2/JAK1 Inhibitor (PF-06700841) in Healthy Subjects and Patients With Plaque Psoriasis. *J Clin Pharmacol.* 2018;58:434–47.
 43. Dose ranging study to assess efficacy, safety and tolerability of pf-06700841 topical cream in psoriasis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 23 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03850483>.
 44. A study to evaluate safety and efficacy of pf-06826647 for moderate to severe plaque psoriasis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 22 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03895372>.
 45. Brandt EB, Sivaprasad U. Th2 Cytokines and Atopic Dermatitis. *J Clin Cell Immunol* [Internet]. 2011;2(3.). Aug 10 [consultado 31 May 2020];Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3189506/>.

46. Bao L, Zhang H, Chan LS. The involvement of the JAK-STAT signaling pathway in chronic inflammatory skin disease atopic dermatitis. *JAK-STAT*. 2013;2:e24137.
47. Takeda K, Tanaka T, Shi W, Matsumoto M, Minami M, Kashiwamura S, et al. Essential role of Stat6 in IL-4 signalling. *Nature*. 1996;380:627–30.
48. Stritesky GL, Muthukrishnan R, Sehra S, Goswami R, Pham D, Travers J, et al. The Transcription Factor STAT3 Is Required for T Helper 2 Cell Development. *Immunity*. 2011;34:39–49.
49. Tamura K, Arakawa H, Suzuki M, Kobayashi Y, Mochizuki H, Kato M, et al. Novel dinucleotide repeat polymorphism in the first exon of the STAT-6 gene is associated with allergic diseases. *Clin Immunol Allergy*. 2001;31:1509–14.
50. Gandhi NA, Bennett BL, Graham NMH, Pirozzi G, Stahl N, Yancopoulos GD. Targeting key proximal drivers of type 2 inflammation in disease. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15:35–50.
51. Amano W, Nakajima S, Kunugi H, Numata Y, Kitoh A, Egawa G, et al. The Janus kinase inhibitor JTE-052 improves skin barrier function through suppressing signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:667–77, e7.
52. Oetjen LK, Mack MR, Feng J, Whelan TM, Niu H, Guo CJ, et al. Sensory Neurons Co-opt Classical Immune Signaling Pathways to Mediate Chronic Itch. *Cell*. 2017;171:217–28, e13.
53. Rochman Y, Kashyap M, Robinson GW, Sakamoto K, Gomez-Rodriguez J, Wagner K-U, et al. Thymic stromal lymphopoietin-mediated STAT5 phosphorylation via kinases JAK1 and JAK2 reveals a key difference from IL-7-induced signaling. *Proc Natl Acad Sci*. 2010;107:19455–60.
54. Wu N-L, Huang D-Y, Tsou H-N, Lin Y-C, Lin W-W. Syk Mediates IL-17-Induced CCL20 Expression by Targeting Act1-Dependent K63-Linked Ubiquitination of TRAF6. *J Invest Dermatol*. 2015;135:490–8.
55. Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. New treatments for atopic dermatitis targeting beyond IL-4/IL-13 cytokines. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2020;124:28–35.
56. Levy LL, Urban J, King BA. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib citrate. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:395–9.
57. Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: a phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175:902–11.
58. Guttman-Yassky E, Silverberg JI, Nemoto O, Forman SB, Wilke A, Prescilla R, et al. Baricitinib in adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: A phase 2 parallel, double-blinded, randomized placebo-controlled multiple-dose study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:913–21, e9.
59. Simpson EL, Lacour JP, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis and inadequate response to topical corticosteroids: results from two randomized monotherapy phase III trials. *Br J Dermatol*. 2020, bjd.18898.
60. A study of long-term baricitinib (LY3009104) therapy in atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03334435>.
61. Ficha técnica Rinvoq 15 mg comprimidos de liberación prolongada [Internet]. [consultado 20 Dic 2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html.
62. Evaluation of upadacitinib in adolescent and adult patients with moderate to severe atopic dermatitis (eczema) - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03569293>.
63. A study to evaluate upadacitinib in adolescent and adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 3 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03607422>.
64. RINVOQ™ (upadacitinib) Monotherapy Shows Improvement in Skin Clearance and Itch in First Phase 3 Study for Atopic Dermatitis [Internet]. [consultado 25 Sep 2020]. Disponible en: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/rinvoq-upadacitinib-monotherapy-shows-improvement-in-skin-clearance-and-itch-in-first-phase-3-study-for-atopic-dermatitis.htm>.
65. RINVOQ™ (upadacitinib) Monotherapy Meets All Primary and Secondary Endpoints in Second Phase 3 Study for Atopic Dermatitis [Internet]. [consultado 25 Sep 2020]. Disponible en: <https://news.abbvie.com/news/press-releases/rinvoq-upadacitinib-monotherapy-meets-all-primary-and-secondary-endpoints-in-second-phase-3-study-for-atopic-dermatitis.htm>.
66. A study to evaluate the pharmacokinetics, safety and tolerability of upadacitinib in pediatric participants with severe atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03646604>.
67. A study to compare safety and efficacy of upadacitinib to dupilumab in adult participants with moderate to severe atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03738397>.
68. Gooderham MJ, Forman SB, Bissonnette R, Beebe JS, Zhang W, Banfield C, et al. Efficacy and safety of oral janus kinase 1 inhibitor abrocitinib for patients with atopic dermatitis: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2019.
69. Silverberg JI, Simpson EL, Thyssen JP, Gooderham M, Chan G, Feeney C, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a randomized clinical trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:863.
70. JAK1 inhibitor with medicated topical therapy in adolescents with atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 4 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03796676>.
71. Pfizer. A phase 3 randomized withdrawal, double-blind, placebo-controlled, multi-center study investigating the efficacy and safety of PF-04965842 in subjects aged 12 years and over, with moderate to severe atopic dermatitis with the option of rescue treatment in flaring subjects [Internet]. [clinicaltrials.gov; 2020 Sep](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03627767) [consultado 23 Sep 2020]. Report No.: NCT03627767. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03627767>.
72. Study to evaluate efficacy and safety of pf-04965842 with or without topical medications in subjects aged 12 years and older with moderate to severe atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822>.
73. Study of abrocitinib compared with dupilumab in adults with moderate to severe atopic dermatitis on background topical therapy - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04345367>.
74. Study evaluating efficacy and safety of PF-04965842 and dupilumab in adult subjects with moderate to severe atopic dermatitis on background topical therapy - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03720470>.
75. Guttman-Yassky E, Pavel AB, Song T, Kim H, Zammit D, Toker S, et al. 559 ASN002 a dual oral inhibitor of JAK/SYK signaling improves clinical outcomes and associated cutaneous inflammation in moderate-to-severe atopic dermatitis patients. *J Invest Dermatol*. 2018;138:S95.
76. Phase 2B study to evaluate ASN002 in subjects with moderate to severe atopic dermatitis (RADIANT) - Full Text View

- ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 3 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03531957>.
77. 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.
 78. A pharmacokinetic study of ruxolitinib phosphate cream in pediatric subjects with atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 3 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03257644>.
 79. TRuE AD1 - An Efficacy and Safety Study of Ruxolitinib Cream in Adolescents and Adults With Atopic Dermatitis - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745638>.
 80. TRuE AD2 - an efficacy and safety study of ruxolitinib cream in adolescents and adults with atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745651>.
 81. Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, Kimoto Y, Nozawa K, Amano W, et al. Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res.* 2015;64:41–51.
 82. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol.* 2018;178:424–32.
 83. Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol.* 2018;45:701–9.
 84. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kaino H, Nagata T. Delgocitinib ointment, a topical Janus kinase inhibitor, in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and an open-label, long-term extension study. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:823–31.
 85. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs.* 2020;80:609–15.
 86. Dose-ranging Trial to Evaluate Delgocitinib Cream 1, 3, 8, and 20mg/g Compared to Delgocitinib Cream Vehicle Over an 8-week Treatment Period in Adult Subjects With Atopic Dermatitis. - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03725722>.
 87. Delgocitinib cream for the treatment of moderate to severe atopic dermatitis during 8 weeks in adults, adolescents, and children - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 9 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03826901>.
 88. A phase ii study in adult patients with moderate to severe atopic dermatitis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 4 May 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04162899>.
 89. Pfizer. A phase 2B, randomized, double blind, vehicle controlled, parallel group, dose ranging study to assess the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of PF-06700841 cream applied once or twice daily for 6 weeks in participants with mild or moderate atopic dermatitis [Internet]. [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903822); 2020 Jun [consultado 25 Jun 2020]. Report No.: NCT03903822. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03903822>.
 90. Kurtzman DJB, Wright NA, Lin J, Femia AN, Merola JF, Patel M, et al. Tofacitinib citrate for refractory cutaneous dermatomyositis: An alternative treatment. *JAMA Dermatol.* 2016;152:944.
 91. Wendel S, Venhoff N, Frye BC, May AM, Agarwal P, Rizzi M, et al. Successful treatment of extensive calcifications and acute pulmonary involvement in dermatomyositis with the Janus-Kinase inhibitor tofacitinib – A report of two cases. *J Autoimmun.* 2019;100:131–6.
 92. Study of tofacitinib in refractory dermatomyositis - full text view - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 27 Jun 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03002649>.
 93. Hornung T, Janzen V, Heidgen F-J, Wolf D, Bieber T, Wenzel J. Remission of recalcitrant dermatomyositis treated with ruxolitinib. *N Engl J Med.* 2014;371:2537–8.
 94. Unexpected hair regrowth in a patient with longstanding alopecia universalis during treatment of recalcitrant dermatomyositis with the janus kinase inhibitor ruxolitinib [Internet]. [consultado 24 May 2020]. Disponible en: <http://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-3481>.
 95. Jalles C, Deroux A, Tardieu M, Lugosi M, Viel S, Benveniste O, et al. Dermatomyosite à anticorps anti-MDA5 sévère associée à un cancer et contrôlée par inhibiteur de JAK. *Rev Médecine Interne.* 2020. Mar;S0248866320300813.
 96. Spoerl S, Mathew NR, Bscheider M, Schmitt-Graeff A, Chen S, Mueller T, et al. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease. *Blood.* 2014;123:3832–42.
 97. Zeiser R, Burchert A, Lengerke C, Verbeek M, Maas-Bauer K, Metzelder SK, et al. Ruxolitinib in corticosteroid-refractory graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation: a multi-center survey. *Leukemia.* 2015;29:2062–8.
 98. Sarmiento Maldonado M, Ramírez Villanueva P, Bertín Cortes-Monroy P, Jara Arias V, Soto Donoso K, Uribe Gonzalez P, et al. Compassionate use of ruxolitinib in acute and chronic graft versus host disease refractory both to corticosteroids and extracorporeal photopheresis. *Exp Hematol Oncol.* 2017;6:32.
 99. Savage KT, Santillan MR, Flood KS, Charrow A, Porter ML, Kimball AB. Tofacitinib shows benefit in conjunction with other therapies in recalcitrant hidradenitis suppurativa patients. *JAAD Case Rep.* 2020;6:99–102.
 100. Yang CC, Khanna T, Sallee B, Christiano AM, Bordonone LA. Tofacitinib for the treatment of lichen planopilaris: A case series. *Dermatol Ther [Internet].* 2018 [consultado 24 May 2020];31(6). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6585740/>.
 101. Damsky W, Wang A, Olamiju B, Peterson D, Galan A, King B. Treatment of severe lichen planus with the JAK inhibitor tofacitinib. *J Allergy Clin Immunol.* 2020. Feb;S0091674920301202.
 102. Wenzel J, van Holt N, Maier J, Vonnahme M, Bieber T, Wolf D. JAK1/2 Inhibitor Ruxolitinib Controls a Case of Chilblain Lupus Erythematosus. *J Invest Dermatol.* 2016;136:1281–3.
 103. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, Kalunian KC, Mosca M, Petri MA, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet.* 2018;392(10143):222–31.
 104. Gregory MH, Ciorba MA, Deepak P, Christophi GP. Successful treatment of pyoderma gangrenosum with concomitant tofacitinib and infliximab. *Inflamm Bowel Dis.* 2019;25:e87–8.
 105. Kochar B, Herfarth N, Mamie C, Navarini AA, Scharl M, Herfarth HH. Tofacitinib for the treatment of pyoderma gangrenosum. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019;17:991–3.
 106. Nasifoglu S, Heinrich B, Welzel J. Successful therapy for pyoderma gangrenosum with a Janus kinase 2 inhibitor. *Br J Dermatol [Internet].* 2018. May 21 [consultado 24 May 2020]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1111/bjd.16468>.
 107. Damsky W, Thakral D, McGeary MK, Leventhal J, Galan A, King B. Janus kinase inhibition induces disease remission in cutaneous sarcoidosis and granuloma annulare. *J Am Acad Dermatol.* 2020;82:612–21.
 108. Home - ClinicalTrials.gov [Internet]. [consultado 25 Sep 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>.