



ACADEMIA ESPAÑOLA
DE DERMATOLOGÍA
Y VENEREOLÓGIA

ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Inhibidores de JAK en dermatitis atópica, nuevas perspectivas



M. Munera-Campos* y J.M. Carrascosa

Servicio de Dermatología, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Universitat Autònoma de Barcelona, Instituto de Investigación Germans Trias i Pujol (IGTP), Badalona, Barcelona, España

Recibido el 17 de agosto de 2022; aceptado el 13 de abril de 2023
Disponibile en Internet el 25 de abril de 2023

PALABRAS CLAVE

Dermatitis atópica;
Tratamiento;
JAK;
Abrocitinib;
Upadacitinib;
Baricitinib;
Delgocitinib

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Treatment;
Janus kinase
inhibitors;
Abrocitinib;
Upadacitinib;
Baricitinib;
Delgocitinib

Resumen La vía *Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription* (JAK/STAT) es esencial en la señalización final de una gran mayoría de interleucinas (IL) fundamentales en la patogénesis de la dermatitis atópica (DA). El bloqueo transversal que consiguen los inhibidores de JAK a través de la inhibición intermitente de las acciones de múltiples citoquinas, permite modular la inflamación Th2, la disfunción de barrera epidérmica y la señalización del prurito. Sin embargo, esa inhibición amplia también puede asociarse con una mayor variedad de efectos adversos. En este artículo se revisan los inhibidores de JAK recientemente aprobados en la DA —baricitinib, upadacitinib y abrocitinib—, así como otros emergentes o en desarrollo como gusacitinib, delgocitinib, ruxolitinib, brepocitinib, tofacitinib y cerdulatinib. El bloqueo de la señalización de diversas citoquinas relevantes en esta dermatosis, compleja patogénicamente y con una expresión fenotípica heterogénea, a través de los inhibidores de JAK, ha supuesto una revolución en el tratamiento de la DA.

© 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/>).

Janus Kinase Inhibitors in Atopic Dermatitis: New Perspectives

Abstract The JAK/STAT (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription) pathway is an essential final step in the signaling process of most interleukins with a critical role in the pathogenesis of atopic dermatitis. By achieving broad, intermittent inhibition of the activity of multiple cytokines, JAK inhibitors help modulate T helper 2 cell-mediated inflammation, epidermal barrier dysfunction, and itch signaling. This comprehensive blockade, however, can result in a wider range of adverse effects. We review a number of JAK inhibitors that have been recently approved for use in atopic dermatitis, such as baricitinib, upadacitinib, and abrocitinib,

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: muneracampos@gmail.com (M. Munera-Campos).

as well as others that are currently in the pipeline or under development, such as gusacitinib, delgocitinib, ruxolitinib, brepocitinib, tofacitinib, and cerdulatinib. The use of JAK inhibitors to block the signaling of numerous cytokines with a critical role in the pathogenesis of atopic dermatitis has revolutionized the treatment of this pathogenically complex, phenotypically heterogeneous skin disease.

© 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

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica y recurrente¹, asociada a una gran morbilidad². Se trata de una enfermedad heterogénea en sus fenotipos clínicos, lo que refleja una diversidad de mecanismos fisiopatológicos subyacentes, así como la interacción entre la predisposición genética, los factores ambientales y la desregulación inmunológica³. En la última década, se han producido grandes avances en el conocimiento de su patogénesis, circunstancia que ha permitido el desarrollo de nuevas terapias⁴. La inflamación de la DA está mediada predominantemente por una respuesta Th2, que incluye la participación de las interleucinas (IL)-4, IL-13, IL-33, y también la IL-31, siendo esta última un potente mediador en el prurito. En etapas crónicas de la enfermedad, también existe una participación relevante de la IL-17, IL-22 e interferón-gamma (IFN- γ). Para llevar a cabo sus efectos finales sobre las células, la mayoría de citoquinas implicadas en la DA tienen que actuar sobre un receptor transmembrana: los receptores de citoquinas tipo I y II. Tras la unión de la citoquina a su receptor, se produce la autofosforilación de 2 isoformas de JAK (como homo- o heterodímero), lo que activa a las *Signal Transducer and Activator of Transcription* (STAT), que se translocan finalmente al núcleo donde modulan la transcripción de los genes diana^{3,5}.

La aprobación del primer biológico en la DA, dupilumab, dirigido frente a la subunidad alfa del receptor de la IL-4, ha supuesto un salto cualitativo en el tratamiento de la DA⁶. Recientemente, ha sido aprobado el uso de un anti-IL-13, tralokinumab, y se encuentran en etapas muy avanzadas de su desarrollo clínico otros anticuerpos monoclonales⁷ como lebrizumab (un inhibidor de la señalización de IL-13), con buenas perspectivas de respuesta clínica en signos y síntomas^{8,9} y nemolizumab (anti-IL31), que consigue una rápida y sostenida reducción del prurito, sin alcanzar, sin embargo, mejorías tan significativas del eccema en comparación a las terapias innovadoras actualmente disponibles^{10,11}. Por otro lado, teniendo en cuenta la heterogeneidad clínica entre pacientes y, en ocasiones, la variable expresión fenotípica en el curso de la enfermedad en el mismo individuo, a la que probablemente subyace la gran diversidad de citoquinas implicadas en los procesos patogénicos de la DA, existe un interés creciente en los inhibidores de las Janus Kinasa (iJAK), moléculas que interfieren, simultáneamente, en la señalización de múltiples citoquinas.

El papel de la vía JAK-STAT en la patogénesis de la dermatitis atópica

Estructura y función de la vía de señalización JAK-STAT

En los últimos años se han desarrollado moléculas eficaces en la DA, que actúan modulando la actividad de la vía de señalización JAK/STAT, esencial en la inmunidad innata y adaptativa¹². Para que las citoquinas implicadas en la DA tengan sus efectos finales sobre las células, deben actuar a través de su receptor transmembrana, los receptores de citoquinas de tipo I y II. Estos receptores no disponen de actividad tirosin-quinasa intrínseca, y precisan de la acción de las enzimas citoplasmáticas JAK (*tabla 1*)^{13,14}. Se han identificado 4 subunidades de JAK en las células humanas: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Estas forman entre sí heterodímeros y heterotrímeros; JAK2 además puede formar homodímeros (*fig. 1*)^{12,15}. Cada receptor de citoquinas recluta y utiliza una combinación particular de JAK, circunstancia con implicación en el uso terapéutico de la inhibición de JAK en distintas enfermedades inmunomediadas y neoplasias¹⁶.

Vía de señalización JAK-STAT en la patogénesis de la dermatitis atópica

La patogénesis de la DA es compleja, e implica la intersección de varios aspectos. La respuesta inmune mediada por los linfocitos Th2 es central en la DA, y la vía JAK/STAT participa en la señalización de las citoquinas Th2 (IL-4, IL-13, IL-31). Existen 2 tipos de receptor para la IL-4: el tipo I (formado por la cadena IL-4R α y la cadena γ común), cuya señalización se lleva a cabo a través de JAK1/JAK3 con la posterior activación de STAT6, y el tipo II (formado por la cadena IL-4R α y la cadena IL-13R α 1), que lleva a la activación de JAK1 y TYK2 y la posterior activación de STAT6 y STAT3. El factor de transcripción STAT6 es esencial para las funciones finales de IL-4 e IL-13. Por otro lado, la acción de la IL-31 sobre su receptor IL-31R (formado por la cadena IL-31R α y la cadena β del receptor de oncostatina M [OSMR β]) se lleva a cabo a través de la vía JAK/STAT, de la vía de la *Protein Kinase B* (PKB) y la vía de las *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK). Así, la señalización del prurito, síntoma principal de la enfermedad, se transmite también a través de la vía JAK/STAT¹⁷.

Tabla 1 Receptores de citoquinas de tipo I y II

Subtipos	Ligandos	Funciones	JAK	STAT
<i>Receptores de citoquinas de tipo I</i>				
Homodimérico (corto)	EPO	Formación eritrocitos	JAK2/JAK2	STAT5
	GH	Crecimiento		
	PRL	Producción leche materna		
	TPO	Formación megacariocitos/plaquetas		
Homodimérico (largo)	LEP	Regulación del apetito	JAK2/JAK2	STAT5
Familia IL-2	G-CSF	Producción de granulocitos	JAK1	STAT3
	IL-2	Diferenciación células T	JAK3/JAK1	STAT5
	IL-4	Diferenciación Th2		
	IL-7	Factor de crecimiento células T, células B		
	IL-9			
	IL-15	Estimulación células T, B y NK		
	IL-21	Estimulación células T y NK		
	TSLP	Estimulación células T, B y NK Inflamación, estimulación células T y B		
Familia IL-3	IL-13, IL-4 (tipo II)	Diferenciación Th2, respuesta alérgica	JAK1/TYK2	STAT6
	IL-3	Factor de crecimiento	JAK2/JAK2	STAT5
	IL-5	hematopoyético		
	GM-CSF	Desarrollo de células B, eosinófilos Factor de crecimiento hematopoyético		
Familia IL-6	CLC	Factor de crecimiento neuronal	JAK1	STAT3
	CNTF	Factor de crecimiento neuronal		
	CT-1	Factor de crecimiento de cardiomiocitos		
	IL-6			
	IL-11	Diferenciación linfocitos, respuesta aguda		
	IL-27			
	IL-31	Actividad hematopoyética y linfopoyética		
	LIF	Regulación actividad linfocitos T y B Inmunidad celular, señalización prurito Implantación blastocito, remodelación ósea Pleiotrópica, formación ósea		
IL-12/13	IL-12	Estimulación células T y NK	TYK2/JAK2	STAT4
	IL-23	Inflamación	TYK2/JAK2	STAT3
<i>Receptores de citoquinas de tipo II</i>				
Interferones de tipo I	IFN α	Respuesta frente a virus (linfocitos, fibroblastos, monocitos) Respuesta frente a virus (expresión ubicua) Respuesta frente a virus (sistema reproductivo femenino) Respuesta frente a virus (queratinocitos) Respuesta frente a virus (leucocitos)	JAK1/TYK2	STAT1, STAT2
	IFN β			
	IFN ϵ			
	IFN κ			
	IFN ω			
Interferones de tipo II	IFN γ	Pro-inflamatorio, activación de macrófagos y monocitos (secretado por las células T y NK)	JAK1/JAK2	STAT1
Interferones de tipo III	IFN λ 1-3	Respuesta frente a virus	TYK2/JAK1	STAT1, STAT2

Tabla 1 (continuación)

Subtipos	Ligandos	Funciones	JAK	STAT
Familia de citoquinas IL-10	IL-10 IL-19 IL-20 IL-22 IL-24 IL-26	Respuesta anti-inflamatoria, inhibe activación macrófaga Inflamación, proliferación células epiteliales Inflamación, proliferación células epiteliales Inflamación, hiperplasia epidérmica (citoquina Th1) Inflamación, proliferación células epiteliales Antimicrobiana (citoquina Th17)	TYK2/JAK1	STAT3

Receptores de citoquinas de tipo I y II. En la tabla se muestran las familias de citoquinas y los receptores a los que se unen, así como las JAK/STAT a través de las cuales se señalizan sus funciones.

CLC: Cardiotrophin cytokine; CNTF: Ciliary NeuroTrophic growth Factor; CT1: Cardiotrophin 1; EPO: eritropoyetina; G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor; GH: growth hormone; GM-CSF: Granulocyte/Macrophage Colony Stimulating Factor; IFN α : interferón alfa; IFN β : interferón beta; IFN ϵ : interferón épsilon; IFN κ : interferón kappa; IFN ω : interferón omega; IFN γ : interferón gamma; IFN λ 1-3: interferones lambda 1, 2 y 3. JAK: Janus Kinasa; LEP: leptina; LIF: Leukemia Inhibitory Factor; OSM: Oncostatin M; PRL: prolactina; STAT: Signal Transducer and Activator of Transcription; TPO: trombopoyetina; TSLP: Thymic Stromal Lymphopoietin; TYK2: Tirosin-kinasa 2.

A pesar del papel central de la respuesta Th2 en la DA, las respuestas Th1, Th17 y Th22 participan de forma variable en las etapas más crónicas de la enfermedad y de forma más característica en algunos fenotipos⁴. En particular, la IL-22, perteneciente a la familia IL-10, será fundamental en la hiperplasia epidérmica. Su unión al IL-22R (compuesto por las cadenas IL-22R1 e IL-10R2), induce la activación de JAK1 y TYK2, con activación final de STAT3 (fig. 2). La señalización de IL-17, en cambio, no depende de la vía JAK/STAT.

Inhibición de la vía JAK/STAT en la dermatitis atópica

La estrategia basada en el uso de terapia biológica podría permitir una aproximación dirigida, impidiendo la unión de citoquinas específicas a sus receptores. Teniendo en cuenta que JAK/STAT es la vía de señalización de los receptores de dichas citoquinas, es esperable que los iJAK puedan ofrecer también beneficios terapéuticos en la DA.

La vía JAK-STAT es un paradigma de la rápida señalización de la membrana al núcleo, y los inhibidores de JAK parecen asociarse a una cinética de respuesta relativamente rápida en comparación a los anticuerpos monoclonales¹⁸. Cabe tener en cuenta, sin embargo, que existe cierta redundancia inmunológica en el sistema JAK-STAT: hay más de 50 citoquinas y solo 4 isoformas de JAK. Existe, por tanto, una convergencia de mecanismos inmunológicos y, por ello, su inhibición se asocia a una menor especificidad¹⁹. En la estrategia de inhibición de las JAK se emplean moléculas pequeñas, de administración vía oral y tópica, que permiten interferir en la respuesta de citoquinas implicadas en la DA de una forma más amplia, aunque intermitente, y que también será dependiente de la selectividad del fármaco, es decir, de la inhibición más o menos predominante de alguna de las JAK^{16,20}.

Inhibidores de JAK de administración oral

En este apartado se revisan los iJAK sistémicos, recientemente autorizados o en vías de aprobación para el tratamiento de la DA moderada-grave (tabla 2).

Baricitinib

Baricitinib, autorizado en septiembre de 2020 por la EMA para el tratamiento en adultos de la DA moderada-grave, es un iJAK de primera generación, que bloquea de forma selectiva y reversible JAK1 y JAK2, con menor afinidad para JAK3 y TYK2. Inhibe la transducción de la señal de citoquinas Th2, como la IL-4, IL-5 e IL-13, así como la acción de la IL-22 e IL-31²¹.

La eficacia de este inhibidor de JAK1/2 se demostró inicialmente en un ensayo clínico (EC) de fase 2 en combinación con corticoides tópicos²¹. Posteriormente, el programa de desarrollo de fase 3 (BREEZE-AD), incluyó 7 EC en adultos²¹⁻²⁷. Los ensayos BREEZE-AD1 y BREEZE-AD2, de diseño idéntico, evaluaron la eficacia en monoterapia de baricitinib a dosis diarias de 1, 2 y 4 mg vs. placebo por 16 semanas en 1.239 pacientes. El objetivo principal fue la respuesta *Investigator Global Assessment* (IGA) 0/1, equivalente al aclaramiento completo o casi completo, con una mejoría de ≥ 2 puntos respecto al basal. Un mayor porcentaje de los pacientes en los grupos de baricitinib 4 y 2 mg alcanzó la respuesta IGA 0/1 en comparación a placebo (tabla 2). Cerca de uno de cada 4 pacientes alcanzó una respuesta EASI75 a las 16 semanas de tratamiento para la dosis de 4 mg. Se objetivó una reducción rápida del prurito, significativamente superior para la dosis de 4 mg vs. placebo tras solo una semana de tratamiento. Las mejorías en el número de despertares nocturnos, el dolor cutáneo, y los índices de calidad de vida fueron significativas para ambas dosis frente a placebo en la semana 1²⁷. BREEZE-AD4 se realizó sobre individuos que habían experimentado fallo o intolerancia a ciclosporina²⁵. Por último, el BREEZE-AD7 se realizó con el

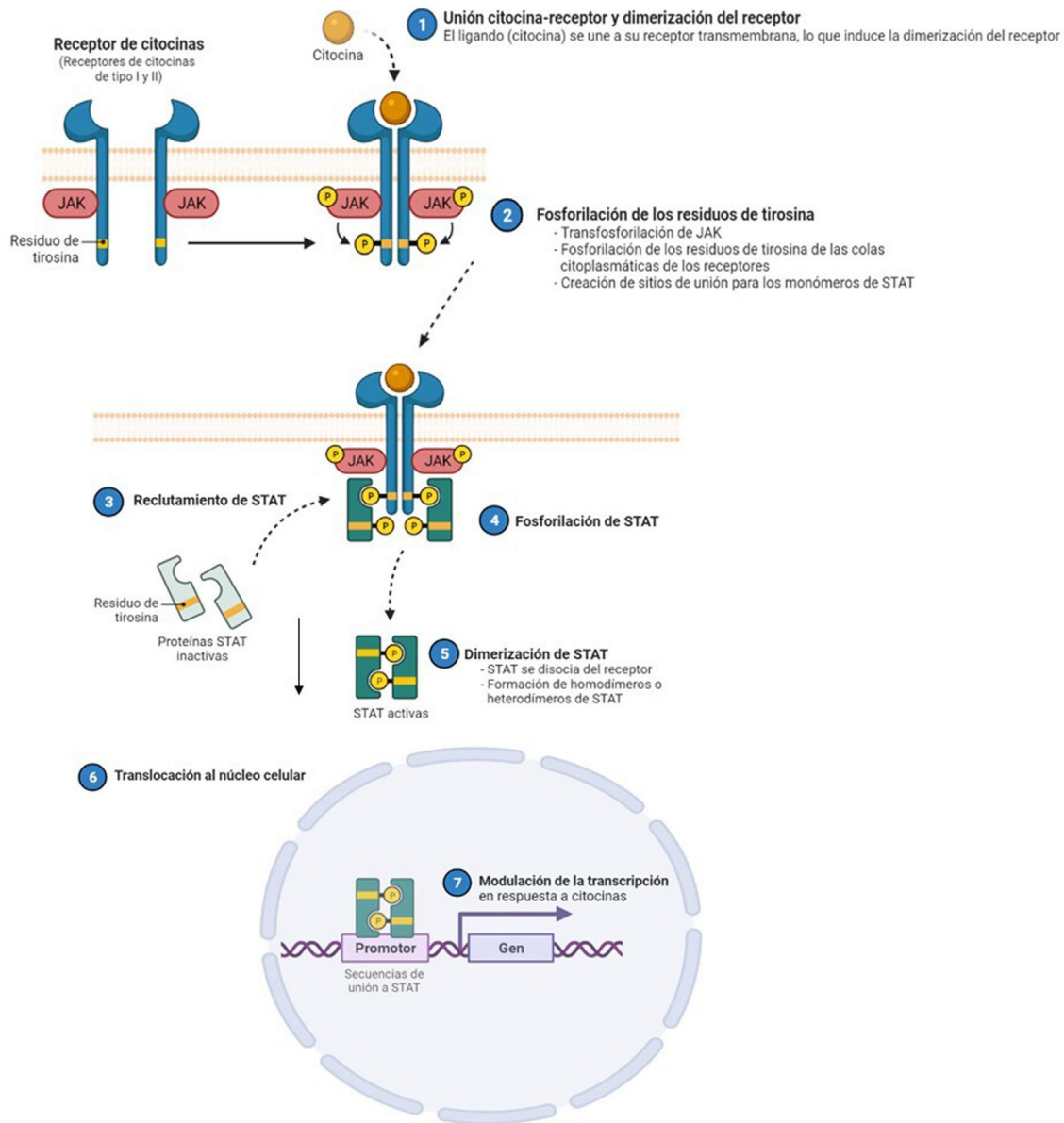


Figura 1 Se han identificado 4 subunidades de JAK en las células humanas: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2. Estas forman entre sí heterodímeros y heterotrímeros; JAK2, además puede formar homodímeros. Existen 7 tipos de STAT (STAT1-6, incluyendo los homólogos STAT5a y STAT5b). Se han identificado más de 50 citoquinas y factores de crecimiento en esta vía de señalización, incluyendo interferones, citoquinas, hormonas y factores estimuladores de colonias. Los eventos posteriores mediados por JAK/STAT incluyen la hematopoyesis, la reparación tisular, la función inmune, la inflamación, la apoptosis y la adipogénesis. Las JAKs están asociadas mediante enlaces no covalentes a los receptores de citoquinas y median la fosforilación de dichos receptores y el reclutamiento de una o más proteínas STAT. Las STAT en su forma fosforilada posteriormente se dimerizan, tanto en forma de homo como heterodímeros, y se translocan al núcleo, donde se unen a secuencias específicas del promotor y regulan la expresión de genes diana, de acuerdo a la acción de las distintas citoquinas. JAK: Janus Kinase; STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription*; TYK: Tirosinquinasa 2. Fuente: Figura adaptada de «Cytokine Signaling through the JAK-STAT Pathway», por BioRender.com (2023). Obtenido de <https://app.biorender.com/biorender-templates/figures/all/t-5fac3e99614e0c00aac4a356-cytokine-signaling-through-the-jak-stat-pathway>

objetivo de conocer la eficacia de baricitinib a dosis de 4 y 2 mg en combinación con corticoides tópicos. La respuesta EASI75 se alcanzó en un 48% para la dosis de 4 mg y del 43% para el grupo de 2 mg (no estadísticamente significativa para esta dosis), en comparación con el 23% en el grupo placebo, a semana 16. Para ambas dosis, se produjo una reducción

significativa del prurito a las 24 horas después de la primera dosis del fármaco. Recientemente, se han publicado los datos del ensayo a largo plazo de BREEZE-AD3, en el que se observa un mantenimiento de la respuesta a 104 semanas de tratamiento. En este ensayo, los pacientes que habían sido respondedores (IGA 0/1) o respondedores parciales (IGA

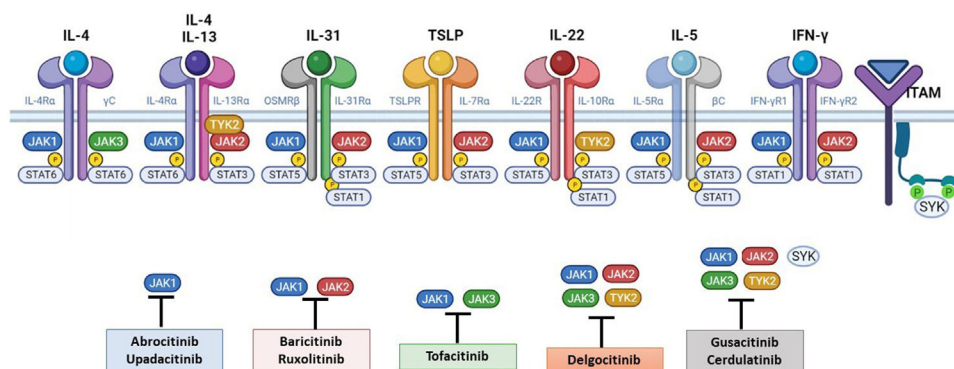


Figura 2 Principales receptores de citoquinas y su señalización a través de JAK/STAT. Para que las citoquinas implicadas en la DA tengan efectos finales sobre las células, deben unirse a su receptor transmembrana, que precisan de la acción de las enzimas citoplasmáticas JAK. De este modo, la señalización JAK/STAT resulta clave en la patogénesis de la DA. El bloqueo mediante inhibidores de JAK permite una inhibición transversal de las acciones de múltiples citoquinas a la vez. Algunos de ellos bloquean de forma más selectiva alguna de las enzimas JAK, mientras que otros pueden actuar frente a todas sus formas. DA: dermatitis atópica; IFN- γ : interferón-gamma; IL: interleucina; JAK: Janus Kinase; STAT: *Signal Transducer and Activator of Transcription*; SYK: *Spleen Tyrosine Kinase*; TSLP: *Thymic Stromal Lymphopoietin*; TYK: Tirosin-kinasa 2. Fuente: Figura creada con BioRender.com

2) a baricitinib 4 mg/24 h, a semana 52 fueron realeatorizados a recibir la misma dosis, 2 mg o placebo. Entre los pacientes que mantuvieron baricitinib 4 mg, a semana 104 un 47,6% mantuvo la respuesta IGA 0/1 (vs. 51,2% a semana 52) y un 73,8% la respuesta EASI75 (vs. 82,1% a semana 52). Entre los que se descendió la dosis a 2 mg/24 h una mayoría mantuvieron la respuesta, aunque con cierto descenso en la respuesta IGA 0/1 (35,7%) y la respuesta EASI75 (58,3%)²⁸.

Desde el punto de vista molecular, se ha objetivado en 124 pacientes tratados con baricitinib una disminución gradual de los niveles de IL-19 sérica, un marcador de proliferación de los queratinocitos²⁹. Un estudio sobre 14 pacientes japoneses encontró una asociación positiva entre la mejoría de la DA y el descenso de la IL-22 tras 4 semanas de tratamiento con baricitinib 4 mg³⁰.

En cuanto a la seguridad, la mayoría de los acontecimientos adversos en el programa de desarrollo de baricitinib en la DA fueron leves o moderados en gravedad e incluyeron las elevaciones asintomáticas de las CK, la nasofaringitis, la cefalea y la diarrea. Respecto a las alteraciones hematólogicas, puede asociarse, a diferencia de otros inhibidores de JAK, a un incremento discreto en las cifras de plaquetas, sin haberse asociado a acontecimientos adversos. La infección grave más frecuente fue el eccema herpético, con una tasa de incidencia de 1,4 por 100 pacientes/año en el grupo de todos los pacientes expuestos a baricitinib (N=2.636). La incidencia de infección por herpes simple fue superior para la dosis de 4 mg (6,1%) comparada con la de 2 mg (3,6%) y placebo (2,7%) a las 16W, con una tasa de incidencia global de 6,7 por 100 pacientes/año en todo el grupo expuesto a baricitinib. La tasa de incidencia de *Major Adverse Cardiovascular Events* (MACE) fue de 0,15 y hubo 3 casos de tromboembolismo pulmonar (tasa de incidencia de 0,06), aunque no se consideraron atribuibles al fármaco dado que la incidencia fue similar a la de la población general y los pacientes presentaban factores de riesgo para dichos eventos³¹. Recientemente, se ha publicado una comparación de la seguridad de baricitinib en población con

artritis reumatoide (AR), alopecia areata y DA que estratifica a los pacientes, además, de acuerdo a factores de riesgo individuales. Los resultados muestran que la incidencia de los acontecimientos adversos de interés, como los MACE, la enfermedad tromboembólica o las neoplasias, son similares en la población de DA y alopecia areata tratada con baricitinib respecto a lo esperable de acuerdo a la literatura, independientemente de la presencia de otros factores de riesgo, como la edad ≥ 65 años. En cualquier caso, se aconseja individualizar la decisión del tratamiento de acuerdo los factores de riesgo y la carga de la enfermedad del paciente³².

En conjunto, baricitinib a 4 mg ha demostrado una mayor magnitud en la respuesta terapéutica y un inicio de acción más rápido vs. placebo que la dosis de 2 mg, con un perfil de seguridad aceptable para ambas dosis del fármaco. Por ello, la dosis recomendada³³ es de 4 mg al día, y se aconseja el uso de 2 mg/24 h en circunstancias particulares (tabla 3) siendo también posible la optimización del fármaco a esta dosis en un subgrupo de los pacientes tratados³⁴.

Actualmente se encuentra en marcha un EC fase 3 en población pediátrica de 2 a 17 años de edad (NCT03952559) cuyos primeros resultados demuestran un mayor beneficio para la dosis más alta de baricitinib (4 mg en pacientes de 10-17 años y 2 mg para los pacientes de 2-9 años de edad), alcanzándose la respuesta IGA 0/1 en el 41,7% y la respuesta EASI75 en el 52,5% a W16³⁵.

Recientemente, se han publicado los primeros datos en vida real de baricitinib en la población adulta, aunque aún limitados en número de pacientes, tiempo de tratamiento y evaluación de la optimización de dosis³⁶⁻³⁹. En una serie japonesa de 14 pacientes tratados con baricitinib, el 64% alcanzó la respuesta EASI75 y el 36% el EASI90 a W12. Otro estudio japonés (N=36), describe una mayor probabilidad de respuesta en las extremidades inferiores respecto a la localización de cabeza y cuello a W12⁴⁰. Una serie alemana, con 12 pacientes tratados, con una respuesta EASI75 en el 90% de los pacientes a W12³⁸. El registro Bioday, de Países Bajos, incluye 51 pacientes tratados y reportan una posibilidad de respuesta IGA 0/1 del 22%, dato similar al de los

Tabla 2 Resultados de los principales ensayos clínicos de los inhibidores de JAK en dermatitis atópica

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
BREEZE-AD1 (NCT0334396) ²⁷	624 (≥ 18 años)	Monoterapia Baricitinib 4 mg: 2 mg: 1 mg: PBO (1:1:1:2)	W16	<p>vIGA 0/1 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 11,8%^a - Baricitinib 2 mg: 11,4%^a - Baricitinib 4 mg: 16,8%^b - Placebo: 4,8% <p>EASI75 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 17,3%^a - Baricitinib 2 mg: 18,7%^d - Baricitinib 4 mg: 24,8%^b - Placebo: 8,8% <p>EASI90 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 8,7% - Baricitinib 2 mg: 10,6%^a - Baricitinib 4 mg: 16%^b - Placebo: 8,8% <p>PP-NRS4 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 10,5% - Baricitinib 2 mg: 12% - Baricitinib 4 mg: 21,5%^b - Placebo: 7,2% <p>Para la dosis de 4 mg, la mejoría del PP-NRS4 se alcanzó desde la W1. Para la dosis de 2 mg, desde la W2</p>	AA más frecuentes (> 2%): Elevación de las CK (0,8-3,2%), cefalea, (5,5-11,4%), herpes simple (3,3-7,2%), cefalea (5,5-11,4%), nasofaringitis (9,6-17,3%), infección del tracto respiratorio superior (0,8-2,4%), dolor abdominal (0,8-2,4%)	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
BREEZE-AD2 (NCT03334422) ²⁷	615 (≥ 18 años)	Monoterapia Baricitinib 4 mg: 2 mg: 1 mg: PBO (1:1:1:2)	W16	<p>vIGA 0/1 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 8,8% - Baricitinib 2 mg: 10,6%^a - Baricitinib 4 mg: 13,8%^d - Placebo: 4,5% <p>EASI75 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 12,8%^a - Baricitinib 2 mg: 17,9%^b - Baricitinib 4 mg: 21,1%^b - Placebo: 6,1% <p>EASI90 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 6,4% - Baricitinib 2 mg: 8,9%^d - Baricitinib 4 mg: 13%^b - Placebo: 2,5% <p>PP-NRS4 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 1 mg: 6% - Baricitinib 2 mg: 15,1%^d - Baricitinib 4 mg: 18,7%^b - Placebo: 4,7% <p>Para la dosis de 4 mg, la mejoría del PP-NRS4 se alcanzó desde la W1. Para la dosis de 2 mg, desde la W2</p>	AA más frecuentes (> 2%): Elevación de las CK (3,2-5,7%), cefalea (4,8-8,9%), nasofaringitis (8,1-13%), herpes simple (4,1-5,7%)	Completado
BREEZE-AD3 (NCT03334435) ²⁶	221 respondedores parciales/totales* (≥ 18 años) *Ensayo de extensión a largo plazo. Incluyó pacientes procedentes de BREEZE-AD1,-AD2 y AD7	Monoterapia (CST permitidos) Baricitinib 4 mg: 2 mg	W68 (Estudio inicial 16W + 52W)	<p>vIGA 0/1 (W68):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Baricitinib 2 mg: 59,3% - Baricitinib 4 mg: 47,1% 	Nasofaringitis, cefalea, incremento de las CK, diarrea. No incremento en el riesgo de infección por herpes simple tras las 16W	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
BREEZE-AD4 (NCT03428100) ²⁵	463 (≥ 18 años)	Combinación con CST (refratariedad o intolerancia a CsA) Baricitinib 4 mg: 2 mg: 1 mg: PBO (1:1:1:1)	W16 (duración total del tratamiento a W104)	EASI75 (W16): - Baricitinib 1 mg + CST: 23% - Baricitinib 2 mg + CST: 27,6% - Baricitinib 4 mg + CST: 31,5% ^a - Placebo + CST: 17,2% Viga 0/1 (W16): - Baricitinib 1 mg + CST: 13% - Baricitinib 2 mg + CST: 15% - Baricitinib 4 mg + CST: 22% ^a - Placebo + CST: 10%	Nasofaringitis, cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior	Activo, reclutamiento finalizado (resultados publicados a la semana 16)
BREEZE-AD5 (NCT03435081) ²⁴ *Solo EE. UU./Canada	440 (≥ 18 años)	Monoterapia Baricitinib 2 mg: 1 mg: PBO (1:1:1)	W16 (duración tratamiento W104)	EASI75 (W16): - Baricitinib 1 mg: 12,9% - Baricitinib 2 mg: 29,5% ^b - Placebo: 8,2% IGA 0/1(W16): - Baricitinib 1 mg: 12,9% - Baricitinib 2 mg: 24% ^b - Placebo: 5,4%	Infección del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea	Completado
BREEZE-AD6 (NCT03559270) ¹⁷ *Solo EE. UU./Canada	380 (≥ 18 años)	Monoterapia (CST permitidos) Baricitinib 2 mg	W16 (duración tratamiento W104)	EASI75 (W16)		No completado
BREEZE-AD7 (NCT0373301) ²³	329 (≥ 18 años)	Combinación con CST Baricitinib 4 mg: 2 mg: PBO (1:1:1)	W16	vIGA 0/1: - Baricitinib 2 mg + CST: 24% - Baricitinib 4 mg + CST: 31% ^d - Placebo + CST: 15%	Acne (1-4%), diarrea (1-3%), elevación de las CK (0-3%)	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
BREEZE-AD-PEDS ³⁵	483 (2 a < 18 años)	*Se permite el uso de CST Dosis alta (10 a < 18 años: 4 mg; 2 a < 10 años: 2 mg): Dosis media (10 a < 18 años: 2 mg; 2 a < 10 años: 1 mg) Dosis baja (10 a < 18 años: 1 mg; 2 a < 10 años: 0,5 mg): placebo (1:1:1:1)	W16	vIGA 0/1: - Baricitinib dosis alta: 41,7% (p < 0,001) - Baricitinib dosis media: 25,8% (no significativo) - Baricitinib dosis baja: 18,2% (no significativo) - Placebo: 16,4% EASI75: - Baricitinib dosis alta: 52,5% (p < 0,01) - Baricitinib dosis media: 40% (no significativo) - Baricitinib dosis baja: 32,2% (no significativo) - Placebo: 32%	Acne (2,5-5%), dolor abdominal (2,5-5%), diarrea (0,8-4,2%), infección del tracto respiratorio superior (2,5-4,2%)	Activo
Upadacitinib (inhibidor selectivo de JAK1)						
Measure Up 1 ⁴³ (NCT03569293)	847 (12-75 años)	Monoterapia Upadacitinib 15 mg: 30 mg: PBO (1:1:1)	W16 (con seguimiento hasta W52)	vIGA 0/1 (W16): - Upadacitinib 15 mg: 48,1% ^C - Upadacitinib 30 mg: 62% ^C - Placebo: 8,4% EASI75 (W16): - Upadacitinib 15 mg: 69,6% ^C - Upadacitinib 30 mg: 79,9% ^C - Placebo: 16,3% EASI90 (W16): - Upadacitinib 15 mg: 53,1% ^C - Upadacitinib 30 mg: 65,8% ^C - Placebo: 8,1% EASI100 (W16): - Upadacitinib 15 mg: 16,5% ^C - Upadacitinib 30 mg: 27% ^C - Placebo: 1,8% El seguimiento a 52W mostró una respuesta sostenida para ambas dosis, con una superioridad numérica para la dosis de 30 mg	AA más frecuentes (≥ 5%): Acne (7-17%), Infecciones respiratorias del tracto superior (9-13%), nasofaringitis (8-12%), cefalea (5-7%), incremento en las cifras de CK (6%)	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
Measure Up 2 ⁴³ (NCT03607422)	836 (12-75 años)	Monoterapia Upadacitinib 15 mg: 30 mg: PBO (1:1:1)	W16 (con seguimiento hasta W52)	<p>vIGA 0/1 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg: 38,8%^c - Upadacitinib 30 mg: 52%^c - Placebo: 4,7% <p>EASI75 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg: 60,1%^c - Upadacitinib 30 mg: 72,9%^c - Placebo: 13,3% <p>EASI90 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg: 42,4%^c - Upadacitinib 30 mg: 58,5%^c - Placebo: 5,4% <p>EASI100 (W16):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg: 14,1%^c - Upadacitinib 30 mg: 18,8%^c - Placebo: 0,7% <p>El seguimiento a 52W mostró una respuesta sostenida para ambas dosis, con una superioridad numérica para la dosis de 30 mg</p>	AA más frecuentes (≥ 5%): Infección del tracto respiratorio superior (6-7%), nasofaringitis (6%), acné (13-15%), cefalea (7%), incremento en las cifras de CK (3-4%)	Completado
AD Up ⁴⁴ (NCT03568318)	901 (12-75 años)	Combinación con CST Upadacitinib 15 mg: 30 mg: PBO (1:1:1)	W52	<p>vIGA 0/1 (W52):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg + CST: 33,5% - Upadacitinib 30 mg + CST: 45,2% - Placebo + CST: 11,2% <p>EASI75 (W52):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Upadacitinib 15 mg + CST: 50,8% - Upadacitinib 30 mg + CST: 69% - Placebo + CST: 26,3% 	AA más frecuentes (≥ 5%): Acne (10-14%), nasofaringitis (12-13%), infección del tracto respiratorio superior (7-8%), incremento en las cifras de CK (4-6%), VHS oral (3-8%)	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
Heads Up ⁴⁵ (NCT03738397)	692 (18-75 años)	Head-to-head Upadacitinib 30 mg: Dupilumab 300 mg/cada 14 días tras dosis inicial de 600 mg (1:1)	24W	EASI75 (W16): - Upadacitinib 30 mg: 71% ^c - Dupilumab: 61,1% EASI90 (W16): - Upadacitinib 30 mg: 60,6% ^b - Dupilumab: 38,7% EASI75 (W24): - Upadacitinib 30 mg: 64,2% - Dupilumab: 59,5% EASI90 (W24): - Upadacitinib 30 mg: 55,6% ^b - Dupilumab: 47,6% Hubo grandes diferencias en la respuesta EASI75 desde la W2 (43,7 vs. 17,3%, respectivamente); sin embargo, a W24, las respuestas para ambos fármacos fueron similares Abrocitinib (inhibidor selectivo de JAK1)	AA más frecuentes ($\geq 5\%$): Acné (15,8%), infección del tracto respiratorio superior (6,3%), incremento en las cifras de CK (6,3%)	Completado
JADE MONO-1 ⁵² (NCT03349060)	387 pacientes (≥ 12 años)	Monoterapia Abrocitinib 100 mg/24 h: Abrocitinib 200 mg/24 h: PBO (2:2:1)	12W	IGA 0/1 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 24% ^d - Abrocitinib 200 mg: 44% ^b - Placebo: 8% EASI75 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 40% ^b - Abrocitinib 200 mg: 63% ^b - Placebo: 12% EASI90 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 19% - Abrocitinib 200 mg: 39% - Placebo: 5% (IC, no p valor) PP-NRS4 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 38% ^b - Abrocitinib 200 mg: 57% ^b - Placebo: 15% La mejoría en el prurito se objetivó desde el día 2 de tratamiento	AAs más frecuentes ($\geq 5\%$): náuseas (9-20%), nasofaringitis (12-15%), cefalea (8-10%), infección del tracto respiratorio superior (7%)	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
JADE MONO-2 ⁵³ (NCT03575871)	391 pacientes (≥ 12 años)	Monoterapia Abrocitinib 100 mg/24 h: Abrocitinib 200 mg/24 h: PBO (2:2:1)	12W	IGA 0/1 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 28,4% ^b - Abrocitinib 200 mg: 38,1% ^b - Placebo: 9,1% EASI75 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 44,5% ^b - Abrocitinib 200 mg: 61% ^b - Placebo: 10,4% EASI90 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 23,9% - Abrocitinib 200 mg: 37,7% - Placebo: 3,9% (IC, no p valor) PP-NRS4 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 45,2% ^b - Abrocitinib 200 mg: 55,3% ^b - Placebo: 11,5% La mejoría en el prurito se objetivó desde las primeras 24 h desde el inicio del tratamiento	Aas más frecuentes (≥ 5%): náuseas (7,6-14,2%), nasofaringitis (7,7-12,7%), cefalea (5,7-7,7%), infección del tracto respiratorio superior (3,2-8,9%), acné (1,3-5,2%)	Completado
JADE COMPARE ⁵⁵ (NCT03720470)	838 pacientes (≥ 18 años)	En combinación con CST Abrocitinib 200 mg/24 h: Abrocitinib 100 mg/24 h: Dupilumab 300 mg/ cada 14 días tras dosis inicial de 600 mg: PBO (2:2:2:1)	16W	IGA 0/1 (W12 vs. placebo): - Abrocitinib 100 mg + CST: 36,6% ^b - Abrocitinib 200 mg + CST: 48,4% ^b - Dupilumab + CST: 36,5% - Placebo + CST: 14% EASI75 (W12 vs. placebo): - Abrocitinib 100 mg + CST: 58,7% ^b - Abrocitinib 200 mg + CST: 70,3% ^b - Dupilumab + CST: 58,1% - Placebo + CST: 27,1% Eficacia similar para las distintas regiones corporales (cabeza y cuello, troncos, extremidades superiores e inferiores) La dosis de abrocitinib de 200 mg, pero no la de 100 mg, fue superior a dupilumab en la reducción del prurito a semana 2	AAs más frecuentes (≥ 5%): Náuseas (4,2-11,1%), nasofaringitis (6,6-9,2%), cefalea (4,2-6,6%), infección del tracto respiratorio superior (4-5%)	Completado

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
JADE EXTEND ^{56,57} (NCT03422822)	3.000 pacientes (≥ 12 años)	CST permitidos Abrocitinib 100 mg/24 h: Abrocitinib 200 mg/24 h (1:1)	92W	Evaluación de acontecimientos adversos clínicos y de laboratorio ----- Entre los no respondedores a dupilumab, tras un período de 6 W de lavado: IGA 0/1 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 35,2% - Abrocitinib 200 mg: 47,2% EASI75 (W12): - Abrocitinib 100 mg: 67,7% - Abrocitinib 200 mg: 80%	Los AEs más frecuentes fueron la nasofaringitis (6,9-11%), náusea (0-8,2%), acné (2,3-6,8%) y cefalea (0,8-6,8%).	Activo (Resultados finales aún no publicados) *Se muestran los resultados publicados hasta la fecha ⁴⁹
JADE DARE ⁵⁹ (NCT04345367)	727 pacientes (≥ 18 años)	En combinación con CST Abrocitinib 200 mg/24 h: Dupilumab 300 mg/ cada 14 días tras dosis inicial de 600 mg (1:1)	26W	EASI90 (W4) - Abrocitinib 200 mg + CST: 28,5% ^c - Dupilumab + CST: 14,6% EASI90 (W16) - Abrocitinib 200 mg + CST: 54% ^b - Dupilumab + CST: 42% EASI90 (W26) - Abrocitinib 200 mg + CST: 55% - Dupilumab + CST: 48% PP-NRS4 (W2) - Abrocitinib 200 mg + CST: 48% ^c - Dupilumab + CST: 26% PP-NRS4 (W16) - Abrocitinib 200 mg + CST: 67% - Dupilumab + CST: 64% PP-NRS4 (W26) - Abrocitinib 200 mg + CST: 68% - Dupilumab + CST: 63%	Más pacientes en el grupo de abrocitinib 200 mg (74%) experimentó AEs frente a dupilumab (65%). AAs más frecuentes (≥ 5%) para abrocitinib vs. dupilumab: náuseas (19 vs. 2%), cefalea (13 vs. 7%), acné (13 vs. 11%) y conjuntivitis (3 vs. 11%).	Completado
				A pesar de las diferencias numéricas superiores para abrocitinib, las diferencias significativas en las respuestas EASI90 y PP-NRS4 observadas en las primeras semanas disminuyeron a W26 (no significativas)		

Tabla 2 (continuación)

1. Inhibidores orales de JAK						
Baricitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
JADE REGIMEN ⁶¹ (NCT03627767)	798 randomizados de un total de 1.233 del período de inducción de 12W con abrocitinib 200 mg/24 h (≥ 12 años)	Inducción 12W con abrocitinib 200 mg, seguido de 40W de mantenimiento o retirada: abrocitinib 100 mg/24 h: Abrocitinib 200 mg/24 h: PBO (1:1:1)	W52 (12W inducción + 40W)	<p>Probabilidad de brote (tras 40W del período de mantenimiento):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abrocitinib 200 mg: 18,9% - Abrocitinib 100 mg: 42,6% - Placebo: 90,9% <p>Tras el tratamiento de rescate (200 mg + CST) de los pacientes que experimentaron brote: el 36,6%, el 58,8% y el 81,6% recuperó la respuesta IGA 0/1, y el 55%, el 74,5% y el 91,8% recuperó la respuesta EASI75 en los grupos de abrocitinib 200 mg, 100 mg y placebo, respectivamente.</p> <p>Proporción de pacientes que mantiene respuesta EASI50 e IGA < 3 (W52):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abrocitinib 100 mg: 57,4% - Abrocitinib 200 mg: 8,1% - Placebo: 19,1% 	<p>AAs más frecuentes (≥ 2%):</p> <p>Nnasofaringitis (3,8-6,8%), infección del tracto respiratorio superior (3%), cefalea (0,4-2,6%), acné (1,9-3%), anemia (0,4-2,3%), náuseas (0,8-3%), infección por VHS (0,8-2,6%), infección por herpes zóoster (0,8-3%)</p>	Completado
JADE TEEN ⁶² (NCT03796676)	285 pacientes (12-17 años)	En combinación con CST Abrocitinib 200 mg/24 h: Abrocitinib 100 mg: PBO (1:1:1)	12W	<p>IGA 0/1 (W12):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abrocitinib 100 mg + CST: 41,6%^a - Abrocitinib 200 mg + CST: 46,2%^d - Placebo + CST: 24,5% <p>EASI75 (W12):</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abrocitinib 100 mg + CST: 68,5%^d - Abrocitinib 200 mg + CST: 72%^b - Placebo + CST: 41,5% <p>PP-NRS4 (W2)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Abrocitinib 100 mg + CST: 27,2%^a - Abrocitinib 200 mg + CST: 38,6%^b - Placebo: 12,6% 	<p>AAs más frecuentes (≥ 3%):</p> <p>Náuseas (7,4-18,1%), vómitos (4,2-5,3%) infección del tracto respiratorio superior (9,5-10,6%), cefalea (5,3-8,5%), acné (3,2-5,3%), elevación de las cifras de CK (4,2-4,3%)</p>	Completado

Tabla 2 (continuación)

2. Inhibidores tópicos de JAK						
Ruxolitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
TRuE-AD1 ⁷² (NCT03745638)	631 pacientes (≥ 12 años)	Ruxolitinib crema 0,75%/cada 12 h: Ruxolitinib crema 1,5%/cada 12 h: vehículo/cada 12 h (2:2:1)	W8	IGA-TS (W8) Ruxolitinib crema 0,75%: 50% Ruxolitinib crema 1,5%: 53,8% Vehículo: 15,1% PP-NRS4 (W8) Ruxolitinib crema 0,75%: 40,4% Ruxolitinib crema 1,5%: 52,2% Vehículo: 15,4%	Sensación de escozor o quemazón en el lugar de aplicación (< 1%). Elevación transitoria leve en las cifras de plaquetas a semana 2, manteniéndose en rango normal	Completado
TRuE-AD2 ⁷² (NCT03745651)	618 pacientes (≥ 12 años)	Ruxolitinib crema 0,75%/cada 12 h: Ruxolitinib crema 1,5%/cada 12 h: vehículo/cada 12 h (2:2:1)	W8	IGA-TS (W8) Ruxolitinib crema 0,75%: 39% Ruxolitinib crema 1,5%: 51,3% Vehículo: 7,6% PP-NRS4 (W8) Ruxolitinib crema 0,75%: 42,7% Ruxolitinib crema 1,5%: 50,7% Vehículo: 16,3%	Sensación de escozor o quemazón en el lugar de aplicación (< 1%). Elevación transitoria leve en las cifras de plaquetas a semana 2, manteniéndose en rango normal	Completado

Tabla 2 (continuación)

2. Inhibidores tópicos de JAK						
Ruxolitinib (inhibición selectiva de JAK1 y JAK2)						
Ensayo clínico	N (edad)	Esquema de tratamiento	Endpoint	Resultados principales	Acontecimientos adversos	Estado
Delgocitinib (inhibición pan-JAK: JAK1, JAK 2, JAK3 y TYK2)						
JapicCTI-173554 ⁶⁹	Pacientes (≥ 16 años)	Delgocitinib 0,5% crema/cada 12 h; vehículo 2:1	W4	Reducción mEASI (W4) Delgocitinib 0,5% crema: -44,3% Vehículo: 1,7% mEASI50 (W4) Delgocitinib 0,5% crema: 51,9% Vehículo: 11,5% Entre los pacientes que continuaron recibiendo delgocitinib en el estudio de extensión, un 69,3% alcanzó el mEASI50 a W28	Erupción variceliforme de Kaposi, acné, paroniquia	Completado
JapicCTI-184064 ⁷⁰	137 pacientes (2-15 años)	Delgocitinib 0,25% crema/cada 12 h; vehículo 2:1	W4	Reducción mEASI (W4) Delgocitinib 0,5% crema: -39,3% Vehículo: 10,9% mEASI50 (W4) Delgocitinib 0,5% crema: 50,7% Vehículo: 17,6% Entre los pacientes que continuaron recibiendo delgocitinib en el estudio de extensión, un 73,6% alcanzó el mEASI50 a W56	Foliculitis en el lugar de aplicación, acné en el lugar de aplicación, <i>molluscum contagiosum</i> , verrugas víricas, impétigo	Completado

AAs: acontecimientos adversos; CST: corticoesteroides tópicos; CK: *Creatine kinase*; EASI: *Eczema Area and Severity Index*; mEASI: EASI modificado: se excluye la región de cabeza y cuello del cálculo del EASI; IGA-*treatment success* (IGA-TS) definido como un eritema claro sin induración ni papulación (IGA-TS 0) o 1 (definido como un eritema claro con muy escasa induración o papulación); JAK: Janus Kinasa; N: número; PBO: placebo; PP-NRS4: ≥ 4 -point improvement from baseline in the Peak Pruritus Numerical Rating Scale; vIGA: *validated Investigator Global Assessment*; W: *Week*.

^a $p < 0,05$ (vs. placebo).

^b $p < 0,001$ (vs. placebo).

^c $p < 0,0001$ (vs. placebo).

^d $p < 0,01$ (vs. placebo).

Tabla 3 Características generales de los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de JAK

	Anticuerpos monoclonales	Inhibidores de JAK orales
Administración	Parenteral (subcutánea)	Oral
Composición química	Proteína (biotecnología y líneas celulares)	Molécula orgánica (síntesis química)
Peso molecular	Alto peso molecular (> 1 kDa)	Bajo peso molecular (< 200 Da)
Diana	Extracelular	Intracelular
Mecanismo de acción	Bloqueo y depleción	Inhibición enzimática
Eficacia	Alta eficacia	Alta eficacia
Inicio de acción	Inicio de acción relativamente más lento	Gran rapidez de inicio de acción en signos y síntomas
Curso terapéutico	Tratamiento continuado	Posibilidad de tratamiento intermitente
Amplitud de la inhibición	Especificidad (una o 2 interleucinas/su receptor)	Selectividad (una o varias JAK)
Seguridad	Excelente seguridad No se requieren controles analíticos (diversidad de efectos adversos más limitada)	Seguridad aceptable Se requieren controles analíticos (diversidad de efectos adversos más amplia, restricciones en determinadas poblaciones especiales)
Semivida de eliminación	Larga (varias semanas) Posibilidad de minorización mediante aumento del intervalo de dosis	Corta (horas, pocos días) Posibilidad de minorización mediante reducción de dosis diaria
Estabilidad físico-química	Sensible a la actividad enzimática y los cambios de temperatura	Más estable
Mecanismo de degradación	Catabolismo (menor potencial de interacciones)	Metabolismo Interacciones farmacológicas potenciales
Costes de fabricación	Altos	Moderados
Desarrollo de fármacos genéricos	Biosimilares	Molécula idéntica

JAK: Janus Kinasa.

ensayos clínicos. En un tercio de los pacientes se suspendió el tratamiento por falta de eficacia³⁹. Considerando la indicación de baricitinib en alopecia areata, existen casos descritos en la literatura del tratamiento de pacientes con DA y AA concomitante⁴¹.

Upadacitinib

Upadacitinib inhibe selectivamente JAK1. El fármaco fue aprobado por la EMA para el tratamiento de la DA moderada-grave en ≥ 12 años de edad en agosto de 2021⁴², y su comercialización en España fue autorizada en abril de 2022.

Dos EC de fase 3 de diseño idéntico evaluaron la eficacia de upadacitinib 15 y 30 mg al día en monoterapia comparado con placebo en pacientes con DA moderada-grave de 12 a 75 años de edad (Measure Up1 y Measure Up 2)⁴³. Para ambas dosis, se alcanzaron los endpoints principales (vIGA 0/1 y EASI75) a la semana 16, tanto en Measure Up 1 (vIGA 0/1: upadacitinib 15 mg/48,1%, upadacitinib 30 mg/62%, vs. placebo 8,4% [$p < 0,0001$]; respuesta EASI75: upadacitinib 15 mg/69,6%, upadacitinib 30 mg/79,9%, vs. placebo 16,3% [$p < 0,0001$]) como en Measure Up 2 (vIGA 0/1: upadacitinib 15 mg/38,8%, upadacitinib 30 mg/52%, vs. placebo 4,7%

[$p < 0,0001$]; respuesta EASI75: upadacitinib 15 mg/60,1%, upadacitinib 30 mg/72,9%, vs. placebo 13,3% [$p < 0,0001$]). También se alcanzaron los objetivos secundarios para ambas dosis. La incidencia de acontecimientos adversos (AAs) graves y aquellos que motivaron la salida del estudio fueron similares en los 3 grupos. La incidencia de infección por herpes zóster fue superior en los grupos de upadacitinib 15 y 30 mg frente a placebo (20 [1,8%] sobre el total de 1.124 pacientes con upadacitinib, vs. 2 casos [$< 1\%$] de 559 en los grupos placebo); en ningún caso motivó la discontinuación del fármaco⁴³. Otro EC fase 3 a 52 semanas (AD Up), evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib en combinación con corticoides tópicos. De nuevo, se alcanzaron los objetivos de respuesta principales (vIGA 0/1 y EASI75) para ambas dosis, no solo en términos de eficacia si no también en la rapidez para el inicio de acción, alcanzando diferencias significativas desde la semana 2 de tratamiento, con una respuesta sostenida en la semana 52, sin nuevos hallazgos en términos de seguridad en dicho período de seguimiento^{44,45}.

Por último, el ensayo Heads Up⁴⁶, comparó upadacitinib 30 mg vs. dupilumab a 24 semanas, en este caso únicamente en adultos. A las 16 semanas, un 71% de los tratados con upadacitinib 30 mg/24 h alcanzó la respuesta EASI75, comparado con el 61,1% en el grupo de dupilumab

($p=0,006$). Upadacitinib demostró un inicio de acción más rápido, con un 43,7% alcanzando el EASI75 en la semana 2 en el grupo de upadacitinib, comparado con el 17,4% del grupo de dupilumab. A semana 16, la proporción de pacientes que alcanzó la respuesta EASI90 (60,6% en el grupo de upadacitinib y 38,7% en el grupo de dupilumab) y EASI100 (23,2 y 7,6%, respectivamente) fue superior con upadacitinib ($p<0,001$). La respuesta, sin embargo, a W24 fue similar para ambos fármacos. Desde el punto de vista de la seguridad, hubo una mayor incidencia de eczema herpeticum, herpes zóster, y alteraciones de laboratorio en el grupo de upadacitinib, mientras que con dupilumab se reportaron más casos de conjuntivitis y reacciones en el punto de inyección. Se produjo una defunción en el grupo de upadacitinib debido a bronconeumonía por influenza.

Existe un número creciente de publicaciones en vida real sobre el uso de upadacitinib en la DA, incluyendo adultos y población adolescente ≥ 12 años de edad, con unas perspectivas de respuesta similares a las observadas en los EC, y destaca como efecto adverso la posible aparición de acné⁴⁷⁻⁴⁹. Por otro lado, se ha descrito la resolución de la conjuntivitis inducida por dupilumab tras el cambio a upadacitinib, con buen control de la DA⁵⁰.

Abrocitinib

Abrocitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 aprobado por la EMA en diciembre del 2021 para el tratamiento de la DA moderada-grave en adultos⁵¹. Su eficacia en monoterapia (100 y 200 mg/cada 24 h) frente a placebo ha sido evaluada en 2 EC de diseño idéntico a 12 semanas (JADE MONO-1⁵² y JADE MONO-2⁵³) en pacientes adultos y adolescentes. Para ambas dosis, la respuesta EASI75 e IGA 0/1 fue superior frente a placebo (tabla 2). Respecto a los datos de seguridad, los AAs fueron más frecuentes en el grupo de abrocitinib, pero no hubo diferencias respecto los AAs graves. Los AAs más frecuentes con abrocitinib fueron las náuseas, la cefalea, la nasofaringitis^{52,53}, y la aparición de acné, que fue dosis-dependiente⁵³.

El estudio JADE COMPARE a 16 semanas evaluó la eficacia y la seguridad de abrocitinib (a dosis de 100 y 200 mg) frente a dupilumab a dosis estándar y placebo. Todos los pacientes recibieron corticoides tópicos de forma concomitante. El 70,3% de los pacientes en el grupo de abrocitinib 200 mg y el 58,7% a dosis de 100 mg alcanzaron la respuesta EASI75, en comparación al grupo de dupilumab (58,1%) y placebo (27,1%). No hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a los objetivos secundarios para abrocitinib vs. dupilumab, salvo en la mejoría del prurito a la semana 2 para abrocitinib 200 mg⁵⁴⁻⁵⁵. Los pacientes de los 2 EC en monoterapia y de JADE COMPARE podían continuar en un ensayo de extensión a largo plazo (JADE EXTEND) de abrocitinib a dosis de 100 y 200 mg al día, con posibilidad de uso concomitante de corticoides tópicos, a 92 semanas. Los resultados finales de este ensayo están aún pendientes de publicación⁵⁶, aunque se han publicado los primeros resultados: los pacientes procedentes de JADE COMPARE que habían recibido dupilumab hasta W14 recibieron placebo oral hasta W20 y posteriormente entraron en JADE EXTEND, siendo reasignados a recibir abrocitinib 200 o 100 mg al día. Entre los pacientes que no habían sido respondedores a dupilu-

mab, la respuesta EASI75 se alcanzó a W12 en un 80% en los tratados con abrocitinib 200 mg, y en un 67,7% para la dosis de 100 mg⁵⁷. Debe considerarse, sin embargo, que tras las 6 semanas de lavado con placebo (W14 a W20), aún podía existir cierto efecto residual de dupilumab⁵⁸.

El estudio JADE DARE⁵⁹ ha comparado abrocitinib 200 mg vs. dupilumab, asociados a corticoides tópicos. Aunque abrocitinib 200 mg fue superior a dupilumab para la respuesta EASI90 a W4 (28,5 vs. 14,6%) y la respuesta PP-NRS4 a W2 (48 vs. 26%), las diferencias entre ambos grupos disminuyeron a lo largo de las 26 semanas, de forma similar a lo evidenciado en el ensayo Heads Up con upadacitinib⁶⁰.

El estudio JADE REGIMEN⁶¹, a 52 semanas, consistió en un período de inducción de 12 semanas en abierto, con abrocitinib 200 mg/24 h, en pacientes ≥ 12 años. Los pacientes que alcanzaron la respuesta EASI75 e IGA 0/1 (64,7%) fueron randomizados a recibir abrocitinib 100 mg, abrocitinib 200 mg o placebo durante 40 semanas. Se evaluó la proporción de pacientes que no presentaba una pérdida de respuesta EASI50 y mantenía un IGA < 3 , siendo superior en el grupo de abrocitinib 200 mg (81,1%) vs abrocitinib 100 mg (57,4%) y placebo (19,1%), de modo que ambas dosis mantuvieron la respuesta de forma superior a placebo. Entre los que perdían respuesta, el tratamiento de rescate (abrocitinib 200 mg/24 h + corticoides tópicos) permitió recuperar la respuesta IGA 0/1 y EASI75 en una mayoría de los pacientes. Por último, el ensayo JADE TEEN^{62,63}, evaluó la eficacia de abrocitinib en combinación con + corticoides tópicos en adolescentes de 12 a 17 años, con datos de eficacia y seguridad similares para este grupo de edad (tabla 2).

Finalmente, en un análisis de seguridad integrado del programa de ensayos clínicos JADE, se incluyeron 3.582 pacientes tratados con abrocitinib, con una exposición de 4.313,4 personas/año. La incidencia de SAE (*severe adverse event*) fue superior en pacientes ≥ 65 años en comparación a los más jóvenes. Las infecciones graves fueron los SAEs más frecuente, con una tasa de incidencia de 2,46 (1,79-3,31) para abrocitinib 200 mg y de 2,43 (1,66-3,44) para abrocitinib 100 mg. Entre las más frecuentes se incluyeron la infección por herpes zóster, herpes simple y neumonía⁶⁴. En conjunto, abrocitinib 200 mg es más efectivo en el tratamiento de la DA, aunque con una incidencia de efectos adversos leves y moderados superior a la observada para dosis de 100 mg/24 h⁶⁵.

Otros inhibidores orales de JAK

Gusacitinib (ASN002)

Gusacitinib es el primer inhibidor oral dual JAK/SYK: además de inhibir los cuatro tipos de JAK, inhibe la *Spleen tyrosine Kinase* (SYK), que regula la diferenciación de los linfocitos B y las células dendríticas, así como la señalización Th17/IL-17. La inhibición de SYK permite controlar la señalización Th17 y mejora la diferenciación terminal de los queratinocitos, lo que podría tener un beneficio adicional en determinados endotipos de DA, añadido al que ofrece la inhibición de JAK (controlando la señalización Th1, Th2 y Th22)⁶⁶. Un EC fase 1b comparó gusacitinib a dosis diarias de 20, 40 y 80 mg vs. placebo por 4 semanas. Una mayor proporción de pacientes en los grupos de 40 y 80 mg alcanzó una

respuesta EASI50 vs. placebo (100% para el grupo de 40 mg y 83% en el grupo de 80 mg, vs. 22% en el grupo placebo)⁶⁷. Un EC fase 2b (NCT03531957)⁶⁶ no encontró diferencias en la reducción absoluta del EASI respecto a placebo, y el estudio de extensión no se completó finalmente. No hay nuevas investigaciones con gusacitinib en DA; sin embargo, sigue evaluándose su posible indicación en eccema crónico de manos⁶⁶.

Tofacitinib

Tofacitinib es un inhibidor de JAK1 y JAK3 estudiado a dosis de 5 mg/12 h y 5 mg/24 h vía oral únicamente en una prueba de concepto con 6 pacientes adultos con DA, con una reducción en el SCORAD del 66,6% a las 8-29 semanas de tratamiento respecto al basal. Actualmente no parece que vaya a evaluarse su indicación en DA⁶⁸.

Inhibidores de JAK de administración tópica

La terapia tópica es un pilar esencial en el tratamiento de la DA. Actualmente se están investigando algunos iJAK de administración tópica, que podrían conseguir un beneficio local, sin asociarse a los potenciales adversos sistémicos relacionados con los iJAK de administración oral.

Delgocitinib

Delgocitinib es un iJAK de primera generación, con un perfil de inhibición pan-JAK (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2). Disponemos de los resultados de un EC fase 3, controlado con vehículo, que evaluó la eficacia y seguridad de delgocitinib al 0,5% en 158 pacientes de ≥ 16 años. De estos, 106 aplicaron delgocitinib y 52 el vehículo, 2 veces al día, durante 4 semanas. El objetivo principal fue la reducción en el EASI modificado o mEASI (se excluye la región de cabeza y cuello del cálculo del EASI). La reducción en el mEASI fue significativamente superior para delgocitinib vs. vehículo (-44,3 vs. 1,7%, respectivamente, $p < 0,001$). Además, un 51,9% alcanzó una reducción de al menos un 50% respecto al mEASI basal (respuesta mEASI50) vs. el 11% en el grupo placebo. La mejoría del prurito ocurrió tras el primer día de tratamiento. El EC continuó con una segunda etapa de extensión de 24 semanas en abierto, alcanzando la respuesta mEASI50 el 95% de los pacientes y mEASI75 un 49%, con un perfil de seguridad aceptable. Hubo 3 casos de erupción variceliforme de Kaposi relacionados con delgocitinib. No se reportaron linfopenias⁶⁹. Existe también un EC fase 3 en edad pediátrica (≥ 2 y ≤ 15 años) a concentraciones del 0,25 y 0,5%, con resultados en la misma dirección y sin nuevas alertas de seguridad (tabla 2). Como limitaciones, la población de estudio en estos EC era únicamente japonesa⁷⁰. Delgocitinib en crema al 0,5% está aprobado en Japón desde enero de 2020 para el tratamiento de la DA⁷¹. Fuera de Japón, existen en marcha estudios evaluando la eficacia y seguridad de delgocitinib a distintas concentraciones (1, 3, 8 y 20 mg/g) en adultos (NCT03725722), así como en población pediátrica a partir de 2 años de edad (NCT03826901) con DA, con una superficie corporal afectada $< 50\%$. Por otro lado, se

está evaluando su potencial beneficio en el tratamiento del eccema crónico de manos (NCT04871711, NCT04872101).

Ruxolitinib

Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2. Dos EC de fase 3 (TRuE-AD1 y TRuE-AD2) evaluaron la eficacia de ruxolitinib en un total de 1.249 pacientes ≥ 12 años con DA, a concentraciones del 0,75 y del 1,5% vs. vehículo, aplicado cada 12 h, durante 8 semanas (tabla 2). Alrededor del 50% de los pacientes tratados con ruxolitinib alcanzó el objetivo principal de evaluación IGA-treatment success (IGA-TS) 0/1 y la reducción del prurito fue significativa desde las 12 h tras la primera aplicación de ruxolitinib 1,5%⁷¹. Asimismo, se alcanza un control sostenido a semana 52, con una respuesta IGA-TS 0/1 en un 74,1-77,8% de los pacientes tratados⁷². En estudios de farmacocinética, la aplicación en una superficie corporal de hasta el 20% no se ha asociado a concentraciones plasmáticas significativas⁷¹. En octubre de 2021, ruxolitinib tópico fue aprobado por la FDA para el tratamiento a corto plazo o intermitente de la DA en pacientes ≥ 12 años de edad, siendo el primer inhibidor tópico de JAK autorizado en DA⁷³. A pesar de que este tratamiento se ha evaluado en monoterapia, podría emplearse en combinación con otros tratamientos tópicos o sistémicos.

Brepocitinib

Brepocitinib es un inhibidor tópico de JAK1 y TYK2 que se encuentra en desarrollo para el tratamiento de la DA. Recientemente se han publicado los resultados del EC fase 2b evaluando la eficacia y seguridad de brepocitinib a distintas concentraciones (0,1% cada 24 h, 0,3% cada 24 o cada 12 h, 1% cada 24 o cada 12 h y 3% cada 24 h) frente a vehículo cada 24 o cada 12 h. A las 6 semanas, los pacientes tratados en los grupos de brepocitinib 1% alcanzaron una reducción del EASI de -70,1% (-82,1 a -58) para la aplicación cada 24 h y de -75 (-83,8 a 66,2) para la aplicación cada 12 h frente a vehículo (cada 24 h: -44,4% [-57,3 a -31,6%]; cada 12 h: -47,6% [-57,5 a -37,7%])⁷⁴.

Tofacitinib

En 2016 se publicó un EC de fase 2a de tofacitinib 2% en crema. La aplicación 2 veces al día durante 4 semanas se asoció a una reducción media del EASI del 81,7 vs. el 29,9% en el grupo placebo⁷¹. Actualmente no hay más estudios registrados evaluando su desarrollo en esta formulación para la DA.

Cerdulatinib (DMVT-502)

Cerdulatinib es un inhibidor dual de JAK y SYK, evaluado en DA únicamente en su administración al 0,37% en gel 2 veces al día un EC fase 1b a 14 días, con reducciones significativas del EASI⁷¹. En el momento actual, no hay nuevos EC registrados para su desarrollo en la DA.

Consideraciones de uso en la práctica clínica

Elección del tratamiento

Recientemente, se han publicado algunas revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyendo los biológicos e iJAK disponibles en la DA, que muestran una alta eficacia para upadacitinib y abrocitinib, superiores a dupilumab en las dosis más altas de ambos iJAK. Asimismo, los iJAK son globalmente seguros en la población con DA, pero presentan potenciales alertas de seguridad, y los efectos adversos también son, en muchas ocasiones, dependientes de la dosis^{75,76}. En este sentido, deberán considerarse distintos aspectos que pueden condicionar la elección del tratamiento en un determinado paciente.

A pesar de las diferencias existentes para cada uno de los nuevos tratamientos disponibles en la DA, pueden establecerse 2 estrategias terapéuticas principales, a través de los 2 grandes grupos de terapias innovadoras sistémicas: el uso de anticuerpos monoclonales o biológicos —más específicos—, o bien la inhibición de JAK —no específica, aunque más o menos selectiva a través de la inhibición de una o varias JAK— (tabla 3).

Los inhibidores de JAK presentan beneficios atendiendo a su inicio de acción globalmente más rápido, que permitiría una respuesta rápida y profunda sobre los síntomas y los signos. Esto podría ser potencialmente relevante en pacientes en los que se precise una rápida mejoría de la DA, por ejemplo, en pacientes con una alta carga de la enfermedad o en una DA eritrodérmica, donde la mejoría rápida permita reducir la posible morbimortalidad asociada. El rápido inicio de acción, así como la breve semivida de eliminación de estos fármacos permite plantear la posibilidad de realizar ciclos de tratamiento, particularmente en pacientes con un curso intermitente o estacional de la DA. Esa breve semivida de eliminación del fármaco también tiene como ventaja la rápida reversibilidad de algunos de sus potenciales efectos adversos al suspenderlo. Asimismo, atendiendo a una inhibición más amplia de citoquinas en comparación a los anticuerpos monoclonales, podría ser útil —desde un punto de vista todavía teórico— en aquellas formas de la DA en las que existe una participación relevante de otras vías no Th2 como, por ejemplo, el eccema atópico psoriasisiforme. Por otro lado, debe considerarse la posibilidad de su uso en pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento simultáneo de otras enfermedades concomitantes, fundamentalmente otras comorbilidades inflamatorias o autoinmunes no Th2: por ejemplo, baricitinib presenta indicación en alopecia areata, y upadacitinib tiene autorizadas indicaciones en artritis inflamatorias y enfermedad inflamatoria intestinal, y se encuentra en desarrollo su uso en el vitíligo y la hidradenitis supurativa. El uso de un inhibidor de JAK puede ser relevante en pacientes que presenten afectación de la superficie ocular basal grave, dado el potencial empeoramiento de la misma relacionado con los biológicos en la DA. También sería de utilidad en casos en los que se desarrollen efectos adversos persistentes o refractarios, fundamentalmente oculares o cutáneos, con el uso de anticuerpos monoclonales.

En cuanto a los biológicos, dupilumab presenta como ventaja su utilidad e indicación en otras comorbilidades Tipo 2,

como el asma. El Consenso Europeo⁷⁷ en el tratamiento de la DA en poblaciones especiales aconseja priorizar el uso de biológicos sobre los iJAK en pacientes mayores de 65 años, pacientes con historia de cáncer, y en aquellos con infecciones frecuentes o infecciones crónicas como el VHB. Existen publicaciones en vida real acerca de la seguridad favorable de dupilumab en población con enfermedad renal crónica grave y en pacientes trasplantados⁷⁸, y datos que apuntan a su seguridad en el embarazo y la lactancia⁷⁹.

La elección del tratamiento vendrá condicionada por las guías o acuerdos particulares de cada comunidad autónoma y centro particular, las preferencias del paciente (por ejemplo, la vía de administración oral vs. subcutánea) y la decisión médica en relación al perfil de paciente, sus riesgos y comorbilidades individuales y las perspectivas de respuesta de acuerdo a la evidencia científica actual. En la tabla 3 se comparan ambos grupos terapéuticos, considerando sus características moleculares principales, con implicaciones en sus ventajas e inconvenientes.

Seguridad de los iJAK

Los ensayos con iJAK sistémicos en DA, incluyendo un programa de desarrollo extenso para baricitinib, upadacitinib y abrocitinib, han demostrado un perfil de seguridad globalmente aceptable. La mayor parte de los AAs emergentes fueron leves y transitorios, sin diferencias significativas frente a placebo en el periodo controlado. Desde el punto de vista clínico, es posible la aparición de cefalea y náuseas en alrededor de un 10% de los pacientes, siendo algo superiores para baricitinib y abrocitinib, respectivamente, así como el desarrollo de acné y/o foliculitis, cuya incidencia podría ser superior con upadacitinib³⁵. Los datos en vida real permitirán una mejor caracterización de estos hallazgos. Desde el punto de vista de las infecciones, y condicionado por la inhibición de la respuesta a IFN, destaca la mayor susceptibilidad a las infecciones víricas, habiéndose evidenciado un incremento en las tasas de reactivación de herpes simple —en su mayoría oral— y herpes zóster. No hubo casos de reactivación de tuberculosis ni de infecciones oportunistas. Sin embargo, los iJAK no han sido estudiados en combinación con otros inmunosupresores como ciclosporina o metotrexato, por lo que su uso concomitante no está recomendado en pacientes con DA. Dicha combinación podría incrementar el riesgo de inmunosupresión e infecciones graves⁸⁰.

Entre los efectos adversos de clase de los iJAK destaca la elevación de las CK, en su mayoría de grado 1, y sin repercusión clínica. También se han detectado elevaciones tanto de LDL como de HDL, sin que se produzca una alteración de la ratio LDL:HDL, por lo que se necesitan datos en el largo plazo para interpretar si estos hallazgos se relacionan o no con posibles AAs cardiovasculares. Respecto al hemograma, los iJAK pueden asociarse a la aparición de neutropenia, linfopenia y anemia, aunque su tasa de incidencia entre los pacientes con DA tratados ha sido muy baja y en su mayoría de grado 1. La administración de baricitinib podría asociarse al desarrollo de trombocitosis, y se han descrito casos de trombocitopenia con abrocitinib. En ambos casos, parece que los niveles presentarían su mayor alteración a la semana 4, y posteriormente se recuperarían hasta los niveles basales durante el tratamiento^{18,81-83}.

Tabla 4 Seguridad de los inhibidores de JAK

1. Potenciales efectos adversos de los inhibidores orales de JAK			
	Baricitinib	Upadacitinib	Abrocitinib
Infecciones del tracto respiratorio superior	+	++	-
Infecciones del tracto urinario	+		
Neumonía	+/-	+/-	+/-
Sepsis			
Tuberculosis			
Reactivación del VHB			
Herpes simple	+	+	+
Herpes zóster	+/-	+	+
Acné	+	++	+
Foliculitis	+/-	+	+/-
Náuseas y/o vómitos	+/-	+	++
Diarrea			+
Urticaria y/o angioedema	±	+/-	
Dolor abdominal	+/-	+/-	
Fatiga	--	+	
Cefalea	+	+	+
Vértigo			+
Hipercolesterolemia	++	+	+/-
Hipertrigliceridemia	+/-	+/-	+/-
Aumento de AST	+/-	+/-	-
Aumento de ALT	+/-	+/-	-
Aumento de CK	+	+	+
Anemia	--	+	+/-
Linfopenia	--	+	+/-
Neutropenia	+/-	+	+/-
Trombocitopenia		—	+/-
Trombocitosis	+/-		
Trombosis venosa profunda	--	--	-
Embolismo pulmonar	-	--	-
Diverticulitis	+/-	+/-	--
Cáncer	--	--	--
Infarto de miocardio	--	--	--

2. Recomendaciones de la EMA para minimizar el riesgo de efectos adversos graves

Se recomienda emplear iJAK sistémicos solo en ausencia de un tratamiento alternativo adecuado en pacientes con uno o más de los siguientes factores:

- Edad ≥ 65 años
- Fumadores o exfumadores
- Factores de riesgo cardiovasculares adicionales
- Factores de riesgo de desarrollo de neoplasias

Se recomienda emplear con precaución en pacientes con factores de riesgo de enfermedad tromboembólica:

- Antecedentes de enfermedad tromboembólica
- Cirugía mayor
- Inmovilización prolongada
- Anticonceptivos hormonales combinados
- Terapia hormonal sustitutiva
- Trastorno hereditario de la coagulación
- Antecedentes de infarto de miocardio
- Insuficiencia cardíaca
- Factores de riesgo adicionales: obesidad, diabetes mellitus, hipertensión arterial

NOTA: Se incluyen los efectos adversos de acuerdo con los detalles contenidos en la ficha técnica de los fármacos. Debe considerarse que se presentan los datos agregados, incluyendo las distintas dosis del fármaco y las potenciales poblaciones clínicas tratadas para cada uno de los fármacos. Las frecuencias específicas dependerán de la dosis empleada y la enfermedad tratada, así como factores individuales del paciente, como la edad. Frecuencia estimada: **Muy frecuentes:** ++ ($\geq 1/10$), **frecuentes:** + ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), **poco frecuentes:** +/- ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), **raras:** - ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), **muy raras:** -- ($< 1/10\ 000$). No reportada.

JAK: Janus Kinasa.

Tabla 5 Aspectos prácticos de los nuevos inhibidores de JAK**Evaluación previa al inicio del fármaco****1. Anamnesis y exploración física:**

- **Estimación del riesgo global de enfermedad tromboembólica** (antecedentes familiares o personales conocidos, obesidad, tabaquismo, uso de anticonceptivos orales, inmovilización prolongada, edad > 45 años, intervenciones quirúrgicas mayores como neurocirugía, cirugías urológicas, ginecológicas o traumatológicas, factores hereditarios —factor V Leiden, mutación 20210 de la protrombina— y trombofilia adquirida —SAF, cáncer—)
- **Estimación del riesgo cardiovascular global** (factores personales de riesgo cardiovascular, uso concomitante de inhibidores de la COX2, prednisona a dosis > 7,5 mg/24 h, anticonceptivos orales)
- **Exploración dermatológica** (evaluación basal en relación a cáncer cutáneo no melanoma)

2. Evaluación analítica basal (hemograma y bioquímica):

- **Hemograma completo** (incluyendo fórmula leucocitaria)
- **Evaluación del perfil hepático** (en particular, transaminasas)
- **Evaluación de la función renal**
- **Se aconseja la evaluación basal del perfil lipídico**
- **No se aconseja la evaluación de las CK de rutina**

3. Evaluación del riesgo de infección:

- **Serologías del VHB** (anti-HBs, anti-HBc y anti-HBsAg):
 - No aconsejado el uso en pacientes con infección crónica por el VHB
 - En pacientes con exposición previa (anti-HBc⁺) sin evidencia de replicación activa (HBsAg⁻), debe evaluarse el ADN-VHB
 - En paciente con anti-HBc⁺, HBsAg⁻ y con ADN⁻, puede iniciarse un iJAK evaluando riesgos y beneficios, y con control estrecho junto a hepatología
- **Serologías del VHC:**
 - Debe evaluarse el ARN-VHC. Si es positivo, el paciente debe recibir tratamiento completo frente al VHC antes de iniciar un iJAK

Se recomienda solicitar serologías del VIH

- **Se recomienda el screening de TBC.** El riesgo de reactivación de TBC con los iJAK podría ser similar al de los anti-TNF
- Radiografía de tórax
- Test de tuberculina y/o test de liberación de interferón- γ (IGRA)
- En caso de precisar tratamiento, no debe iniciarse un iJAK hasta haber completado 1-2 meses de tratamiento antituberculoso
- La respuesta terapéutica de upadacitinib puede disminuir en caso de coadministración con rifampicina (inductor de CYP 3A4)
- **Serología de varicela-zóster** en pacientes sin historia previa de inmunización
- **Otras serologías:** sarampión, rubéola y parotiditis (estado vacunal)

4. Evaluación del estado vacunal:

- Deben seguirse las recomendaciones nacionales y regionales respecto a la vacunación
- Deben recogerse los antecedentes de varicela o infección por herpes zóster, así como el antecedente de inmunización previa:
 - Los factores de riesgo para reactivación del VVZ incluyen la edad > 50 años, el sexo femenino, el uso concomitante de corticoides, la infección y la hospitalización
 - Actualmente se aconseja la vacunación previa mediante la vacuna frente al herpes zóster recombinante (Shingrix[®], 2 dosis administradas con 2 meses de diferencia) en mayores de 18 en tratamiento con inhibidores de JAK. La vacuna recombinante no está contraindicada durante el tratamiento con iJAK, pero estos podrían afectar a la inmunogenicidad de la misma
 - Las vacunas de virus vivos y virus vivos atenuados están contraindicadas en pacientes en tratamiento con iJAK

5. Embarazo y lactancia. El uso de iJAK está contraindicado durante el embarazo y la lactancia. Las mujeres en tratamiento con inhibidores de JAK deben emplear métodos anticonceptivos adecuados:

- Baricitinib: durante el tratamiento y al menos durante una semana después de su suspensión
- Upadacitinib: durante el tratamiento y al menos durante 4 semanas después de su suspensión
- Abrocitinib: durante el tratamiento y al menos durante 4 semanas después de su suspensión
- No es necesaria la suspensión preconcepcional del tratamiento con inhibidores de JAK en varones. No se ha demostrado efectos sobre la espermatogénesis

Tabla 5 (continuación)

6. Evaluación de la medicación concomitante:

- Interacciones farmacológicas:
 - *Baricitinib*: inhibidores OAT3 --> ↑[baricitinib] (p. ej., probenecid: se aconseja emplear la dosis de 2 mg/24 h)
 - *Upadacitinib*:
 - Inhibidores de CYP3A4 --> ↑[upadacitinib] (p. ej., ketoconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol y claritromicina). Debe evitarse la dosis de 30 mg/24 h. Se deben considerar alternativas a los inhibidores potentes del CYP3A4 cuando se utilicen a largo plazo
 - Inductores del CYP3A4 --> ↓[upadacitinib] (p. ej., rifampicina y fenitoína)
 - *Abrocitinib*:
 - Inhibidores del CYP2C19/CYP2C9: ↑[abrocitinib] (p. ej., fluvoxamina y fluconazol)
 - Inductores del CYP2C19/CYP2C9: ↓[abrocitinib] (p. ej., rifampicina)
 - Incremento del riesgo de inmunosupresión en combinación con otros fármacos. Se desaconseja el uso de iJAK con ciclosporina u otros inmunosupresores sistémicos en DA

Seguimiento clínico y analítico durante el tratamiento

1. *Evaluar el riesgo individual respecto a infecciones* (p. ej., exposición profesional, viajes, comorbilidades, fármacos concomitantes, signos o síntomas de infección)

2. *Se recomienda el control analítico a los 3 meses y posteriormente cada 6 meses. Puede considerarse una primera evaluación a las 4 semanas del tratamiento en pacientes con determinados factores de riesgo:*

- **Hemograma:**
 - *Niveles de hemoglobina (confirmado en 2 analíticas consecutivas):*
 - Valores ≤ 8 g/dl y/o disminución de los niveles > 2 g/dl respecto al basal: interrumpir el tratamiento hasta su normalización. La reintroducción debe considerarse individualmente, evaluando riesgo/beneficio
 - Valores > 9 g/dl no requiere ajuste de dosis
 - *Valores absolutos de neutrófilos (confirmado en 2 analíticas consecutivas):*
 - Valores < 500 mm³: suspensión del tratamiento
 - Valores entre 500-1.000 mm³: reducción de dosis o interrupción temporal hasta normalización con niveles superiores a 1.000 mm³
 - Valores > 1.000 mm³: no requiere ajuste de dosis
 - *Valores absolutos de linfocitos (en 2 analíticas consecutivas):*
 - Valores < 500 mm³: suspensión del tratamiento
 - Valores entre 500-750 mm³: reducción de dosis o interrupción temporal hasta normalización con niveles superiores a 750 mm³
 - Valores > 750 mm³: no requiere ajuste de dosis
- *Evaluación del perfil hepático* (ver ajustes de acuerdo al iJAK)
- *Evaluación de la función renal* (ver ajustes de acuerdo al iJAK)
- *Seguimiento del perfil lipídico* (recomendado al tercer mes de tratamiento): en caso de dislipemia, seguir las guías estándar para su tratamiento. Se ha evaluado la potencial interacción farmacológica de diversas estatinas con los inhibidores de JAK disponibles.
- La combinación de estatinas con baricitinib, upadacitinib y abrocitinib no parece tener efectos farmacocinéticos relevantes
- No se recomienda solicitar los niveles de CK, salvo que exista clínica que lo indique (p. ej., mialgias)

3. Seguimiento del riesgo de infecciones:

- La evaluación anual de las serologías para VHB, VHC y VIH solo está indicada en pacientes de riesgo para las mismas
- La evaluación periódica (p. ej., anual) de la TBC latente debe valorarse en grupos de riesgo para la misma (p. ej., posibilidad de exposición ocupacional)
- Si un paciente presenta herpes zóster durante el tratamiento, debe considerarse la interrupción temporal del iJAK hasta la resolución del episodio

4. *Evaluar el riesgo de neoplasias:* programas de cribado de neoplasias de acuerdo a las recomendaciones nacionales para edad y sexo. Evaluación dermatológica (cáncer cutáneo no melanoma y melanoma)

5. *Vacunación:* las vacunas inactivadas pueden administrarse durante el tratamiento con iJAK, aunque potencialmente podría existir una disminución en su inmunogenicidad

Tabla 5 (continuación)

Consideraciones particulares de los iJAK oral			
	Baricitinib	Upadacitinib	Abrocitinib
Dosis estándar	<p>≥ 18-74 años: 4 mg/24 h</p> <p>≥ 75 años: 2 mg/24 h</p>	<p>> 18-64 años: 30 mg: si alta carga de la enfermedad o respuesta inadecuada a 15 mg. Para el mantenimiento se debe considerar la dosis efectiva más baja</p> <p>≥ 65 y adolescentes > 12 años y > 30 kg: 15 mg/24 h</p> <p>*Datos limitados en > 75 años: utilizar con precaución</p>	<p>> 18-64 años: 200 mg/24 h</p> <p>≥ 65 años: 100 mg/24 h</p> <p>*Datos limitados en > 75 años: utilizar con precaución</p>
Ajuste de dosis: insuficiencia renal	<p>FGe > 30-60 ml/min: 2 mg/24 h</p> <p>FGe < 30 ml/min: desaconsejado</p>	<p>FGe > 30-60 ml/min: no precisa ajuste de dosis</p> <p>FGe 15-30 ml/min: 15 mg/24 h</p> <p>FGe < 15 ml/min: desaconsejado</p>	<p>FGe > 30-60 ml/min: 100 mg/24 h</p> <p>FGe 15-30 ml/min: 50-100 mg/24 h</p> <p>FGe < 15 ml/min: desaconsejado</p>
Ajuste de dosis: Insuficiencia hepática	<p>Child-Pugh A-B: no precisa ajuste de dosis</p> <p>Child-Pugh C: desaconsejado</p>	<p>Child-Pugh A-B: no precisa ajuste de dosis</p> <p>Child-Pugh C: desaconsejado</p>	<p>Child-Pugh A-B: no precisa ajuste de dosis</p> <p>Child-Pugh C: desaconsejado</p>

JAK: Janus Kinasa.

Una de las alertas más importantes de seguridad es la relacionada con la enfermedad tromboembólica. En los ensayos publicados se han reportado muy escasos eventos de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP), ocurriendo en pacientes con factores de riesgo preexistentes, como la mayor edad, el tabaquismo, o la inmovilización prolongada. Debido a la baja incidencia global en la población general, es difícil medir la fuerza de la asociación de estos eventos con el uso de los iJAK, por lo que se recomienda considerar los factores de riesgo individuales en la selección del tratamiento. De forma similar, la baja incidencia de neoplasias en los estudios realizados no permite demostrar una mayor aparición respecto a la población general^{18,81-83}.

A pesar de la baja incidencia de efectos adversos graves en la población con DA, el 23 de enero de 2023, la EMA publicó unas recomendaciones para reducir su riesgo con el uso de iJAK en enfermedades inflamatorias crónicas. La recomendación establece que debería limitarse el uso de iJAK en los siguientes pacientes, empleándolos solo en aquellos casos en que no se dispongan de otras alternativas disponibles efectivas: pacientes ≥65 años, pacientes con incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular grave como ictus o infarto de miocardio, pacientes fumadores (o exfumadores con un gran consumo acumulado) y pacientes con riesgo de cáncer⁸⁴. En la [tabla 4](#) se resumen los

potenciales efectos adversos frecuentes e infrecuentes relacionados con el uso de iJAK orales, así como las principales recomendaciones de la EMA en la selección del tratamiento^{18,81-84}.

En la [tabla 5](#) se resumen las consideraciones de evaluación previa al tratamiento y durante el seguimiento del mismo, teniendo en cuenta los datos incluidos en la ficha técnica de los iJAK orales aprobados para la DA y la experiencia publicada en la literatura en otras indicaciones, principalmente la artritis reumatoide^{80,85-87}.

Conclusiones

Los inhibidores de JAK podrían cambiar el paradigma de tratamiento de la DA, teniendo en cuenta sus altos niveles de eficacia, el rápido inicio de acción y la inhibición transversal de citoquinas, de especial interés considerando la variabilidad en fenotipos y endotipos de la enfermedad. Aunque globalmente presentan un perfil de seguridad adecuado, la posibilidad de alteraciones analíticas y de acontecimientos adversos graves, aunque infrecuentes, hacen recomendable la adecuada evaluación de los factores de riesgo individuales del paciente al seleccionar el tratamiento y su monitorización en el tiempo. Serán de gran utilidad los datos en vida real, en términos de eficacia y de seguridad, y evaluando su

uso en distintos escenarios, como el tratamiento continuado a largo plazo y en una estrategia más breve o intermitente.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación.

Conflicto de intereses

M. Munera-Campos ha recibido honorarios por asesoría científica, presentaciones u otras actividades relacionadas de Abbvie, LEO Pharma, Janssen, Sanofi y Galderma, y ha participado como investigadora principal y subinvestigadora en ensayos clínicos: Lilly, LEO Pharma, Novartis, Janssen, Sanofi, Pfizer, AbbVie, Almirall, UCB y Galderma. J.M. Carrascosa ha participado como investigador principal/subinvestigador y/o recibido honorarios como ponente y/o miembro de comité de expertos o steering Comitee para AbbVie, Novartis, Janssen, Lilly, Sandoz, Amgen, Almirall, BMS, Boehringer Ingelheim, Biogen, UCB.

Bibliografía

- Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Prim*. 2018;4:1.
- Hay RJ, Johns NE, Williams HC, Bolliger IW, Dellavalle RP, Margolis DJ, et al. The global burden of skin disease in 2010: An analysis of the prevalence and impact of skin conditions. *J Invest Dermatol*. 2014;134:1527–34.
- Bieber T, Paller AS, Kabashima K, Feely M, Rueda MJ, Ross Terres JA, et al. Atopic dermatitis: Pathomechanisms and lessons learned from novel systemic therapeutic options. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:1432–49.
- Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovation in Atopic Dermatitis: From Pathogenesis to Treatment [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020;111:205–21.
- García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata. *Actas Dermosifiliogr*. 2021;112:503–15 [consultado 30 Mar 2023] Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-inhibidores-jak-usos-dermatologia-parte-articulo-S0001731020305548>.
- Kamata M, Tada Y. A Literature Review of Real-World Effectiveness and Safety of Dupilumab for Atopic Dermatitis. *JID Innov*. 2021;1:100042.
- Ratchataswan T, Banzon TM, Thyssen JP, Weidinger S, Guttman-Yassky E, Phipatanakul W. Biologics for Treatment of Atopic Dermatitis: Current Status and Future Prospect. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9:1053–65.
- Chiricozzi A, Gori N, Maurelli M, Gisondi P, Caldarola G, de Simone C, et al. Biological agents targeting interleukin-13 for atopic dermatitis. *Expert Opin Biol Ther*. 2022;22:651–9.
- Blauvelt A, Thyssen JP, Guttman-Yassky E, Bieber T, Serra-Baldrich E, Simpson E, et al. Efficacy and safety of lebrikizumab in moderate-to-severe atopic dermatitis: 52-week results of two randomized double-blinded placebo-controlled phase III trials. *Br J Dermatol*. 2023.
- Silverberg JI, Pinter A, Alavi A, Lynde C, Bouaziz J-D, Wollenberg A, et al. Nemolizumab is associated with a rapid improvement in atopic dermatitis signs and symptoms: Subpopulation (EASI \geq 16) analysis of randomized phase 2B study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35:1562–8.
- Orfali RL, Aoki V. Blockage of the IL-31 Pathway as a Potential Target Therapy for Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics*. 2023;15:577.
- Clark JD, Flanagan ME, Telliez J-B. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem*. 2014;57:5023–38.
- Hu X, Li J, Fu M, Zhao X, Wang W. The JAK/STAT signaling pathway: From bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:402.
- Morris R, Kershaw NJ, Babon JJ. The molecular details of cytokine signaling via the JAK/STAT pathway. *Protein Sci*. 2018;27:1984–2009.
- Le M, Berman-Rosa M, Ghazawi FM, Bourcier M, Fiorillo L, Gooderham M, et al. Systematic Review on the Efficacy and Safety of Oral Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:682547.
- García-Melendo C, Cubiró X, Puig L. Janus Kinase Inhibitors in Dermatology: Part 2: Applications in Psoriasis, Atopic Dermatitis, and Other Dermatoses. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2021;112:586–600.
- Wohlrab J, Stintzing D, Schultz L, Jügel K, Schroeder OH-U. Influence of Janus Kinase Inhibitors on the Neuronal Activity as a Proof-of-Concept Model for Itch. *Skin Pharmacol Physiol*. 2022;35:94–101.
- Eichner A, Wohlrab J. Pharmacology of inhibitors of Janus kinases - Part 1: Pharmacokinetics. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2022;20:1485–99.
- Samuel C, Cornman H, Kambala A, Kwatra SG. A Review on the Safety of Using JAK Inhibitors in Dermatology: Clinical and Laboratory Monitoring. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2023;13:729–49.
- Sahni VN, Balogh EA, Strowd LC, Feldman SR. The evolving atopic dermatitis management landscape. *Expert Opin Pharmacother*. 2022;23:517–26.
- Radi G, Simonetti O, Rizzetto G, Diotallevi F, Molinelli E, Offidani A. Baricitinib: The First Jak Inhibitor Approved in Europe for the Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adult Patients. *Healthc (Basel)*. 2021;9.
- Reich K, Kabashima K, Peris K, Silverberg JI, Eichenfield LF, Bieber T, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib Combined With Topical Corticosteroids for Treatment of Moderate to Severe Atopic Dermatitis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2020;156:1333–43.
- A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Moderate to Severe Atopic Dermatitis (BREEZE-AD6) [consultado 31 Mar 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03559270>.
- Simpson EL, Forman S, Silverberg JI, Zirwas M, Maverakis E, Han G, et al. Baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized monotherapy phase 3 trial in the United States and Canada (BREEZE-AD5). *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:62–70.
- A Long-term Study of Baricitinib (LY3009104) With Topical Corticosteroids in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis That Are Not Controlled With Cyclosporine or for Those Who Cannot Take Oral Cyclosporine Because it is Not Medically Advisable (B. [consultado 30 Mar 2023] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03428100>.
- Silverberg JI, Simpson EL, Wollenberg A, Bissonnette R, Kabashima K, DeLozier AM, et al. Long-term Efficacy of Baricitinib in Adults With Moderate to Severe Atopic Dermatitis Who Were Treatment Responders or Partial Responders: An Extension Study of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Dermatol*. 2021;157:691–9.
- Simpson EL, Lacour J-P, Spelman L, Galimberti R, Eichenfield LF, Bissonnette R, et al. 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;183:242–55.

28. Thyssen JP, Werfel T, Barbarot S, Hunter HJA, Pierce E, Sun L, et al. Maintained Improvement in Physician- and Patient-Reported Outcomes with Baricitinib in Adults with Moderate-to-Severe Atopic Dermatitis who were Treated for up to 104 Weeks in a Randomized Trial. *J Dermatolog Treat.* 2023;34:2190430.
29. Konrad RJ, Higgs RE, Rodgers GH, Ming W, Qian Y-W, Bivi N, et al. Assessment and Clinical Relevance of Serum IL-19 Levels in Psoriasis and Atopic Dermatitis Using a Sensitive and Specific Novel Immunoassay. *Sci Rep.* 2019 Mar;9:5211.
30. Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, Ishikawa M, Motegi SI. Possible suppressive effects of baricitinib on serum IL-22 levels in atopic dermatitis. *J Dermatol Sci.* 2022;106:189–92.
31. Bieber T, Katoh N, Simpson EL, de Bruin-Weller M, Thaçi D, Torrelo A, et al. Safety of baricitinib for the treatment of atopic dermatitis over a median of 1.6 years and up to 3.9 years of treatment: An updated integrated analysis of eight clinical trials. *J Dermatolog Treat.* 2023;34, 2161812.
32. Taylor PC, Bieber T, Alten R, Witte T, Galloway J, Deberdt W, et al. Baricitinib Safety for Events of Special Interest in Populations at Risk: Analysis from Randomised Trial Data Across Rheumatologic and Dermatologic Indications. *Adv Ther.* 2023;40:1867–83.
33. Baricitinib. Summary of Product Characteristics (SPC) - (EMC). [consultado 30 Mar 2023] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf.
34. Reich K, Simpson E, Wollenberg A, Bissonnette R, Abe M, Cardillo T, et al. Efficacy of downtitration or treatment withdrawal compared with continuous dosing after successful treatment with baricitinib in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis in a randomized substudy from the long-term extension study BREEZE-AD3. *Br J Dermatol.* 2023;188:208–17.
35. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Children and Adolescents With Atopic Dermatitis (BREEZE-AD-PEDS). *ClinicalTrials.gov*; 2022 [consultado 21 Jun 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03952559>.
36. Uchiyama A, Fujiwara C, Inoue Y, Motegi S-I. Real-world effectiveness and safety of baricitinib in Japanese patients with atopic dermatitis: A single-center retrospective study. *J Dermatol.* 2022;49:469–71.
37. Vittrup I, Elberling J, Skov L, Ibler KS, Jemec GBE, Mortz CG, et al. Short-term real-world experience with baricitinib treatment in Danish adults with moderate-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023;37:e543–6.
38. Rogner D, Biedermann T, Lauffer F. Treatment of Atopic Dermatitis with Baricitinib: First Real-life Experience. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00677.
39. Boesjes CM, Kamphuis E, Zuihthoff NPA, Bakker DS, Loman L, Spekhorst LS, et al. Daily Practice Experience of Baricitinib Treatment for Patients with Difficult-to-Treat Atopic Dermatitis: Results from the BioDay Registry. *Acta Derm Venereol.* 2022;102:adv00820.
40. Hagino T, Saeki H, Fujimoto E, Kanda N. Efficacy and safety of baricitinib treatment for moderate to severe atopic dermatitis in real-world practice in Japan. *J Dermatol.* 2023.
41. Pestana M, Brito Caldeira M, Duarte B. Atopic dermatitis and multilocal alopecia areata simultaneously treated with baricitinib [Article in English, Spanish]. *Actas Dermosifiliogr.* 2023, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2022.06.024>.
42. Rinvoq (upadacitinib) An overview of Rinvoq and why it is authorised in the EU What is Rinvoq and what is it used for? 2022;31:0-3.
43. 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, randomised controlled phase 3 trials. *Lancet.* 2021;397:2151–68.
44. 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.
45. Silverberg JI, de Bruin-Weller M, Bieber T, Soong W, Kabashima K, Costanzo A, et al. Upadacitinib plus topical corticosteroids in atopic dermatitis: Week 52 AD Up study results. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;149:977.e14–87.e14.
46. 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.
47. Pereyra-Rodriguez J-J, Herranz P, Figuras-Nart I, Perez B, Elosua M, Munera-Campos M, et al. Upadacitinib for the Treatment of Atopic Dermatitis in a Spanish Cohort-Real Life: Fifty-Two-Week Follow-up Results. *Dermatitis.* 2022;33:5124–7.
48. Kosaka K, Uchiyama A, Ishikawa M, Watanabe G, Motegi S-I. Real-world effectiveness and safety of upadacitinib in Japanese patients with atopic dermatitis: A two-centre retrospective study. *Eur J Dermatol.* 2022;32:800–2.
49. Chiricozzi A, Gori N, Narcisi A, Balato A, Gambardella A, Ortoncelli M, et al. Effectiveness and Safety of Upadacitinib in the Treatment of Moderate-Severe Atopic Dermatitis: A Multicentric, Prospective, Real-World. *Drugs R D.* 2022;22:245–52.
50. Gelato F, Mastorino L, Quagliano P, Cavaliere G, Ortoncelli M, Ribero S. Ocular Adverse Events in Patients With Atopic Dermatitis Treated With Upadacitinib: A Real-Life Experience. *Dermatitis.* 2023.
51. Cimbiquo. Summary of Product Characteristics (SPC) - (EMC). [consultado 30 Mar 2023] Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cibinqo-epar-product-information_en.pdf.
52. Simpson EL, Sinclair R, Forman S, Wollenberg A, Aschoff R, Cork M, et al. Efficacy and safety of abrocitinib in adults and adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis (JADE MONO-1): A multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2020;396:255–66.
53. 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;156:863–73.
54. Bieber T, Simpson EL, Silverberg JI, Thaçi D, Paul C, Pink AE, et al. Abrocitinib versus Placebo or Dupilumab for Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2021;384:1101–12.
55. Thyssen JP, Yosipovitch G, Paul C, Kwatra SG, Chu C-Y, DiBonaventura M, et al. Patient-reported outcomes from the JADE COMPARE randomized phase 3 study of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2022;36:434–43.
56. 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 (JADE EXTEND). *ClinicalTrials.gov*; 2022 [consultado 21 Jun 2022] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03422822>.
57. Shi VY, Bhutani T, Fonacier L, Deleuran M, Shumack S, Valdez H, et al. Phase 3 efficacy and safety of abrocitinib in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis after switching from dupilumab (JADE EXTEND). *J Am Acad Dermatol.* 2022;87:351–8.
58. Iznardo H, Roé E, Serra-Baldrich E, Puig L. Efficacy and Safety of JAK1 Inhibitor Abrocitinib in Atopic Dermatitis. *Pharmaceutics.* 2023;15:385.

59. Reich K, Thyssen JP, Blauvelt A, Eyerich K, Soong W, Rice ZP, et al. Efficacy and safety of abrocitinib versus dupilumab in adults with moderate-to-severe atopic dermatitis: A randomised, double-blind, multicentre phase 3 trial. *Lancet*. 2022;400:273–82.
60. Mikhaylov D, Ungar B, Renert-Yuval Y, Guttman-Yassky E. Oral Janus kinase inhibitors for atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023.
61. Blauvelt A, Silverberg JI, Lynde CW, Bieber T, Eisman S, Zdybski J, et al. Abrocitinib induction, randomized withdrawal, and retreatment in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from the JAK1 Atopic Dermatitis Efficacy and Safety (JADE) REGIMEN phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol*. 2022;86:104–12.
62. 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.
63. Cork MJ, McMichael A, Teng J, Valdez H, Rojo R, Chan G, et al. Impact of oral abrocitinib on signs, symptoms and quality of life among adolescents with moderate-to-severe atopic dermatitis: An analysis of patient-reported outcomes. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36:422–33.
64. Simpson EL, Silverberg JI, Nosbaum A, Winthrop K, Guttman-Yassky E, Hoffmeister KM, et al. 330 Safety of abrocitinib in 3582 patients with moderate-to-severe atopic dermatitis with over 900 patients exposed for almost 2 years. *Br J Dermatol*. 2023;188 Suppl_2, <http://dx.doi.org/10.1093/bjd/ljac140.025>.
65. Wang J, Yang Y, Yang H, Fu X. Abrocitinib 100 mg versus 200 mg for atopic dermatitis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39:908–12.
66. Pavel AB, Song T, Kim H-J, Del Duca E, Krueger JG, Dubin C, et al. Oral Janus kinase/SYK inhibition (ASN002) suppresses inflammation and improves epidermal barrier markers in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;144:1011–24.
67. Bissonnette R, Maari C, Forman S, Bhatia N, Lee M, Fowler J, et al. The oral Janus kinase/spleen tyrosine kinase inhibitor ASN002 demonstrates efficacy and improves associated systemic inflammation in patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: Results from a randomized double-blind placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2019;181:733–42.
68. 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.
69. 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.
70. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Saeki H, Kabashima K, Oda M, et al. Delgocitinib ointment in pediatric patients with atopic dermatitis: A phase 3, randomized, double-blind, vehicle-controlled study and a subsequent open-label, long-term study. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85:854–62.
71. Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs*. 2020;80:609–15.
72. Papp K, Szepietowski JC, Kircik L, Toth D, Eichenfield LF, Forman SB, et al. Long-Term Safety and Disease Control With Ruxolitinib Cream in Atopic Dermatitis: Results From Two Phase 3 Studies. *J Am Acad Dermatol*. 2023;88:1008–16.
73. Mohnhey LA, Singh R, Feldman SR. Review of Ruxolitinib in the Treatment of Atopic Dermatitis. *Ann Pharmacother*. 2023;57:207–16.
74. Landis MN, Arya M, Smith S, Draelos Z, Usdan L, Tarabar S, et al. Efficacy and safety of topical brepocitinib for the treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis: A phase IIb, randomized, double-blind, vehicle-controlled, dose-ranging and parallel-group study. *Br J Dermatol*. 2022;187:878–87.
75. 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.
76. Li C, Sun X, Zhao K, Meng F, Li L, Mu Z, et al. Efficacy and Safety of Janus Kinase Inhibitors for the Treatment of Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology*. 2022;238:725–35.
77. Adam DN, Gooderham MJ, Beecker JR, Hong CH, Jack CS, Jain V, et al. Expert consensus on the systemic treatment of atopic dermatitis in special populations. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2023, <http://dx.doi.org/10.1111/jdv.18922>.
78. Patruno C, Potestio L, Scalvenzi M, Battista T, Raia F, Picone V, et al. Dupilumab for the treatment of adult atopic dermatitis in special populations. *J Dermatolog Treat*. 2022;33:3028–33.
79. Akuffo-Addo E, Nicholas MN, Lansang P. Reported Pregnancy Outcomes in Women With Severe Atopic Dermatitis Treated With Dupilumab: A Systematic Review. *J Cutan Med Surg*. 2023;27:177–8.
80. Torres T, Gonçalo M, Paiva Lopes MJ, Claro C, Ramos L, Selores M, et al. Portuguese recommendations for the treatment of atopic dermatitis with biologic therapy and JAK inhibitors in adult patients. *Drugs Context*. 2021;10, <http://dx.doi.org/10.7573/dic.2021-9-5>.
81. European Medicines Agency. Cinbigo (Abrocitinib). Summary of product characteristics. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cinbigo-epar-product-information_en.pdf.
82. European Medicines Agency. Rinvoq (Upadacitinib). Summary of product characteristics. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/rinvoq-epar-product-information_en.pdf.
83. European Medicines Agency. Olumiant (Baricitinib). Summary of product characteristics. Disponible en https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/olumiant-epar-product-information_en.pdf.
84. EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. *Eur Med Agency*. 2023. [consultado 30 Mar 2023] Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>.
85. 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.
86. 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.
87. Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;158:1554.e12–73.e12.