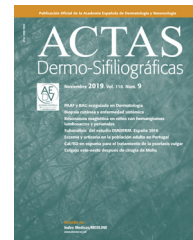




ACTAS Dermo-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



REVISIÓN

Inhibidores de JAK: usos en dermatología. Parte 1: generalidades, aplicaciones en vitiligo y en alopecia areata



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

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

Recibido el 30 de septiembre de 2020; aceptado el 13 de diciembre de 2020

Disponible en Internet el 28 de diciembre de 2020

PALABRAS CLAVE

JAK-STAT;
Inhibidores de JAK;
Vitiligo;
Alopecia areata

KEYWORDS

JAK/STAT pathway;
Janus kinase
inhibitors;
Vitiligo;
Alopecia areata

Resumen La vía de señalización de citocinas Janus cinasa/transductor de señal y activador de transcripción (JAK/STAT) es un área de interés emergente en dermatología, con evidencia creciente del papel clave en la patogénesis de las enfermedades inflamatorias cutáneas. Debido a que algunas citocinas proinflamatorias usan la vía JAK/STAT para la transducción de señales, esta se convierte en una diana terapéutica prometedora para el tratamiento de dichas enfermedades, al modular de forma selectiva el sistema inmune.

El objetivo de esta revisión es conocer la vía de señalización JAK/STAT y su papel en distintas enfermedades dermatológicas inmunomediadas. En esta primera parte, se revisará la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK –en formulación oral o tópica– para el tratamiento del vitiligo y la alopecia areata.

© 2020 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 Dermatology: Part 1 – General Considerations and Applications in Vitiligo and Alopecia Areata

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

* Autora para correspondencia.

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

We aim to review current knowledge of the JAK/STAT signaling pathway and its role in immune-mediated skin diseases. In the first part of the review we cover the efficacy and safety of oral and topical JAK inhibitors in the treatment of vitiligo and alopecia areata.

© 2020 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 vía de señalización intracelular *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK/STAT) se activa por la unión de un ligando extracelular a diversos receptores transmembrana, lo que determina la fosforilación de moléculas intracelulares, iniciando así una cascada de señalización intracelular y la eventual regulación de la transcripción de numerosos genes. Las Janus cinasas (JAK) son una familia de tirosincinasas que actúan intracelularmente como transductores de señal, e incluye las moléculas JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2.

Las JAK actúan formando dímeros en la porción intracitoplasmática de los receptores de citocinas. Estos dímeros de JAK se pueden asociar a múltiples receptores y ser activados por diferentes citocinas y a su vez activar distintas proteínas STAT –STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b, STAT6¹– con lo que participarán en funciones biológicas concretas (tabla 1). Al activarse, las proteínas STAT se asocian formando dímeros y son capaces de translocarse al núcleo de la célula. Allí pueden actuar como factores de transcripción –regulando al alza los genes responsables de la producción de citocinas proinflamatorias y factores de crecimiento– o regular el comportamiento de otras proteínas intracelulares² (fig. 1A).

Dado que la respuesta inmune está coordinada y regulada por mediadores solubles que en su mayoría son citocinas proinflamatorias, la vía JAK/STAT es una diana terapéutica en diferentes enfermedades inflamatorias inmunomediadas. Los inhibidores de JAK (JAKi) son moléculas pequeñas que inhiben la actividad cinasa de las JAK y disminuyen de forma efectiva la transducción intracelular de la vía JAK/STAT (fig. 1B).

En los últimos años, múltiples JAKi han demostrado su eficacia en enfermedades como la artritis reumatoide, la mielofibrosis o la policitemia vera. Los JAKi de primera generación –como ruxolitinib, baricitinib, delgocitinib y tofacitinib– son escasamente selectivos e inhiben diferentes JAK, mientras que los de segunda generación –como ritilecitinib, deucravacitinib, upadacitinib y abrocitinib– son más selectivos y bloquean predominantemente (en ocasiones de forma exclusiva) un solo miembro de la familia JAK, inhibiendo así la señalización de un rango más estrecho de citocinas (tabla 2, fig. 2).

Los JAKi podrían ampliar las opciones terapéuticas en distintas enfermedades inflamatorias cutáneas (tabla 3, fig. 2). Al disminuir el efecto de todas las citocinas que activan la vía JAK/STAT correspondiente podrían ser más eficaces que los biológicos clásicos que solo van dirigidos a una citocina³. Otra de las ventajas de los JAKi es su pequeño

tamaño, lo que hace que las moléculas penetren fácilmente la barrera epidérmica y se puedan usar en formulaciones tópicas⁴.

Los JAKi tienen un perfil de riesgo-beneficio aceptable, aunque los resultados en su mayoría proceden de estudios realizados en enfermedades inflamatorias como la artritis reumatoide. La mayoría de los efectos adversos descritos son leves a moderados^{5–10}; los más frecuentes son las infecciones de vías respiratorias altas, urinarias y gastrointestinales. En pacientes tratados con baricitinib se ha observado un aumento en el riesgo de reactivación del virus herpes zóster¹¹, que duplica el riesgo de los biológicos inhibidores del factor de necrosis tumoral^{12,13}. Tofacitinib se ha asociado con el desarrollo de herpes zóster en el 1-3% de los casos^{14–16}. Además se han descrito casos de reactivación de tuberculosis con tofacitinib y baricitinib^{5,12,14–16}.

Los resultados de un ensayo en artritis reumatoide comparando tofacitinib 5mg o 10mg 2 veces al día con etanercept –un inhibidor del factor de necrosis tumoral– identificaron un riesgo aumentado de trombosis en el grupo de 10mg 2 veces al día con respecto al grupo placebo, aunque se precisan estudios adicionales para confirmar este hallazgo¹⁷. Diversos metaanálisis y revisiones sistemáticas no han encontrado un incremento en la incidencia de neoplasias para tofacitinib^{18–20}. Otros estudios describen una incidencia de neoplasias similar a la de los biológicos^{19,21}. Sin embargo, se han observado linfomas B agresivos en pacientes con neoplasias mieloproliferativas tratados con ruxolitinib²².

La inhibición de JAK2 interfiere con la eritropoyesis, la mielopoyesis y la activación plaquetaria, por lo que confiere riesgo de anemia, neutropenia y trombocitopenia^{7,8,23–26}. Ruxolitinib, debido a su elevada potencia como inhibidor de JAK2, produce más mielosupresión que otros inhibidores de JAK. La inhibición de JAK1 se ha asociado a un incremento en los niveles de colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos^{8,24,27–30}, aunque se normalizan al cabo de 1-3 meses. También se puede observar incremento transitorio en los niveles de enzimas hepáticas, CPK y creatinina, reversibles tras la suspensión del fármaco^{24,27,28,31}. La pérdida de actividad de TYK2 puede incrementar el riesgo de infecciones cutáneas severas por herpesvirus, estafilococo y micobacterias³².

El perfil de seguridad de los JAKi tópicos es mejor que el de los orales, como corresponde a su escasa absorción sistémica^{9,33–35}. Se han empleado en crema, en pomada y en base liposomal, presentando irritación cutánea y foliculitis en función del vehículo utilizado. En un estudio con ruxolitinib en crema, se ha descrito la aparición de eritema (72%), hiperpigmentación y acné transitorio³³.

Tabla 1 Familia de Janus cinasas (JAK)

Citocinas activadoras y dimerización de la familia de las Janus cinasas				
	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
JAK1	No dimerizan	IFN- γ	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	IFN- α , IFN- β
JAK2	IFN- γ	IL-3, IL-5, GM-CSF, EPO, TPO, G-CSF, GH, leptina	No dimerizan	IL-12, IL-23
JAK3	IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	No dimerizan	No dimerizan	No dimerizan
TYK2	IFN- α , IFN- β	IL-12, IL-23	No dimerizan	No dimerizan

EPO: eritropoyetina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GH: hormona de crecimiento; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos; IFN- α : interferón-alfa; IFN- β : interferón-beta; IFN- γ : interferón-gamma; TPO: trombopoyetina. Todos los miembros de la familia JAK se expresan de forma ubicua en mamíferos, excepto JAK3 que se expresa principalmente en tejido linfóide y hematopoyético. Cada miembro de la familia JAK dimeriza con otro miembro de la misma familia, y es activado tras la unión de determinadas citocinas a los receptores transmembrana. IFN- γ , por ejemplo, es dependiente de la señalización JAK1/JAK2 y participa en la diferenciación de células T, la función efectora de linfocitos y la activación de macrófagos. JAK2/JAK2 participan en la diferenciación mieloide y linfóide, proliferación y supervivencia de células T, función efectora de los linfocitos, hematopoyesis, crecimiento y metabolismo anabólico. JAK2/ TYK2 intervienen en la diferenciación de células T y la función efectora de los linfocitos. JAK1/JAK3 participan en la proliferación y supervivencia de células T y células T de memoria y la función de las células T reguladoras.

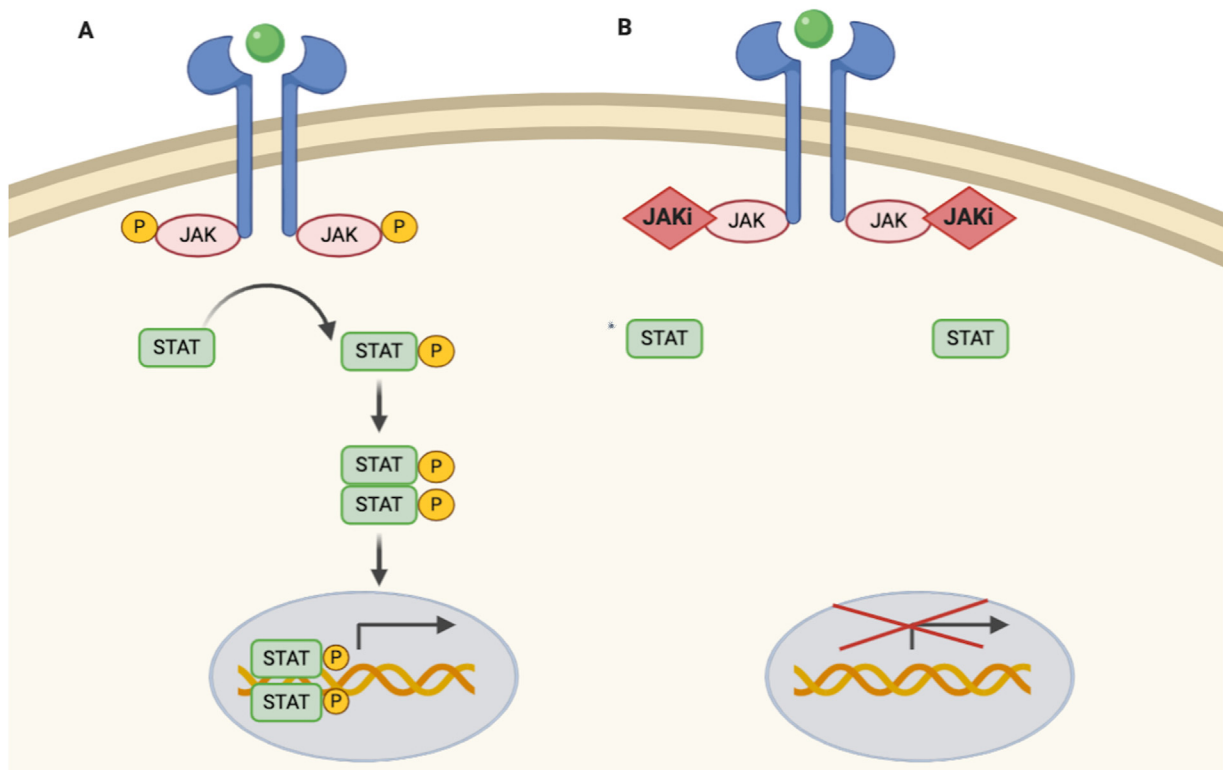


Figura 1 Vía JAK/STAT y mecanismo de acción de los inhibidores JAK.

A) Vía JAK/STAT. La citocina se une al receptor activando las proteínas JAK mediante fosforilación. El JAK activado fosforila proteína STAT, activándola. STAT activada se transloca al núcleo. La proteína STAT activada actúa como un factor de transcripción y se une al ADN, regulando la transcripción de una gran variedad de genes afectando el crecimiento celular y la apoptosis. B) Mecanismo de acción de los inhibidores de JAK (JAKi). Los inhibidores de JAK se unen al sitio de unión del adenosín trifosfato del dímero JAK impidiendo su autofosforilación y activación. Sin la activación de JAK, la proteína STAT tampoco se puede activar ni translocar al núcleo, resultando en una menor transcripción de genes proinflamatorios. Figura creada con ayuda de Biorender.com.

Tabla 2 Selectividad de los diferentes inhibidores de JAK usados en dermatología (IC50)

	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib (Xeljanz®)	5,9 nM	20 nM	1 nM	34 nM
Ruxolitinib (Jakavi®)	3,3 nM	2,8 nM	390 nM	18 nM
Baricitinib (Olmiant®)	5,9 nM	5,7 nM	420 nM	53 nM
Peficitinib (Smyraf®)	3,9 nM	5 nM	0,7 nM	4,8 nM
Abrocitinib (PF-04965842)	29 nM	803 nM	> 10.000 nM	1253 nM
Upadacitinib (Rinvoq®)	43 nM	200 nM	2300 nM	4700 nM
Delgocitinib (Corectim®)	2,8 nM	2,6 nM	13 nM	58 nM
Brepocitinib (PF-06700841)	17 nM	77 nM	6490 nM	23 nM
ATI50002	2 nM	-	36 nM	-
Ritlecitinib (PF-06651600)	> 10.000 nM	> 10.000 nM	33,1 nM	> 10.000 nM
Itacitinib (INCB-039110)	2 nM	63 nM	> 2000 nM	795 nM
Solcitinib (GSK-2586184)	9,8 nM	108 nM	539 nM	225 nM
Filgotinib (G-146034)	10 nM	28 nM	810 nM	116 nM
SHR0302	-	-	-	-
INCB054707	8,9 nM	463 nM	-	-
Deucravacitinib (BMS-986165)	-	0,02 nM	-	0,02 nM
PF-06826647	383 nM	74 nM	> 10.000 nM	14,9 nM

IC50: concentración del fármaco que produce un 50% de inhibición; JAK: Janus cinasa.

En la tabla se muestran los valores IC50 para la inhibición de JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 por los diferentes inhibidores JAK con aplicaciones dermatológicas^{2,96,97}. Gusacitinib (ASN002) al ser un inhibidor de SYK, JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 no se representa en la tabla; tiene valores IC50 de 5, 46, 4, 11 y 8 nM, respectivamente^{98,99}.

Inhibidores de JAK en dermatología

Se ha demostrado una disregulación de la vía de señalización JAK/STAT en distintas enfermedades inflamatorias dermatológicas, con diferencias de expresión de JAK en biopsias de piel sana y enferma³⁶.

En psoriasis, lupus eritematoso cutáneo, pioderma gangrenoso, dermatitis atópica (DA) y alopecia areata (AA) se ha demostrado sobreexpresión de moléculas JAK en la epidermis y/o la dermis³⁶. La expresión de JAK3 está muy aumentada en la epidermis de dichas enfermedades excepto en el lupus, con posibles implicaciones terapéuticas en cuanto al empleo de inhibidores tópicos de JAK3. Por ejemplo, se ha empleado tofacitinib tópico para el tratamiento de la psoriasis, la AA³⁷⁻³⁹ y la DA⁹, mientras que se ha ensayado delgocitinib tópico para el tratamiento de la DA^{40,41}. En cambio, en el lupus eritematoso cutáneo se ha demostrado un aumento de actividad JAK1 en la dermis y los inhibidores selectivos de JAK1 podrían ser de utilidad para su tratamiento⁴². JAK1, JAK2, JAK3 se encuentran sobreexpresados en la dermis de pioderma gangrenoso y DA, lo que indica la posible utilidad terapéutica de los inhibidores pan-JAK, como por ejemplo tofacitinib.

A continuación, se describe de forma detallada el papel de la vía JAK-STAT en vitiligo y AA y los resultados obtenidos con los JAKi en diferentes estudios. Asimismo, en la parte 2 de esta revisión se profundizará en la patogénesis y el papel de los JAKi en psoriasis, DA y otras dermatosis.

Vitiligo

Se ha observado que en la piel humana con vitiligo hay niveles elevados de interferón gamma (IFN- γ) y sus citocinas asociadas, CXCL9 y CXCL10. El IFN- γ activa, a través de

JAK1/2⁴³, la transcripción de CXCL9 y CXCL10, necesarios para el reclutamiento de los linfocitos T citotóxicos, que son los efectores finales de la destrucción melanocítica (fig. 2). Inhibir las JAK podría ser una estrategia terapéutica efectiva para el tratamiento del vitiligo, reduciendo así la producción de CXCL9 y CXCL10^{44,45}.

En un reciente metaanálisis que incluyó a 45 pacientes con vitiligo tratados con JAKi, se observó repigmentación superior al 50% en el 57,8% de los pacientes, llegando al 70% en el caso del vitiligo facial y al 88,9% cuando se usaba fototerapia concomitante⁴⁶.

Sin embargo, se ha observado que al interrumpir el tratamiento con JAKi se producen recaídas, que podrían ser determinadas por la presencia de células autorreactivas de memoria residentes en la piel (Trm). Se cree que la IL-15 –cuya expresión se encuentra incrementada en la epidermis de vitiligo⁴⁷– desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de los Trm CD8+, lo que sugiere que podría ser un tratamiento dirigido efectivo en los pacientes con vitiligo⁴⁸.

Tofacitinib oral

Tofacitinib (Xeljanz®, Pfizer) es un inhibidor JAK1/3 cuya eficacia se ha observado en casos clínicos o series de casos con vitiligo. Con la dosis de 5 mg al día se obtuvo repigmentación casi completa de cara y manos en una paciente con vitiligo progresivo a los 5 meses, sin efectos adversos, pero la mejoría no se mantuvo al suspender el tratamiento⁴⁹. En otra paciente con vitiligo no segmentario multifocal en la que se inició tofacitinib 5 mg 2 veces al día durante 6 meses para el tratamiento de una DA concomitante, se consiguió una mejoría discreta del vitiligo (reducción del Vitiligo Area Scoring Index –VASI score– de 4,68 basal a 3,95 a los 5 meses). Presentó 2 episodios de infección de vías respiratorias altas

Tabla 3 Principales inhibidores de JAK y aplicaciones en dermatología

Nombre	Diana	Fórmula	Vía administración	Aprobación	Aplicaciones en dermatología
Tofacitinib CP-690550 (Xeljanz®, Pfizer)	JAK1 JAK3 JAK2 ^a TYK2 ^{a*}	C16H20N6O	Oral/tópica	Artritis reumatoide (FDA 2012, EMA 2017): 5 mg 2 veces al día Artritis psoriásica (FDA 2017 y EMA 2018): 5 mg 2 veces al día Artritis idiopática juvenil poliarticular (FDA, 2020): dosis según peso Colitis ulcerosa (FDA y EMA 2018): 10 mg 2 veces al día 8 semanas seguido de 5 mg 2 veces al día	Psoriasis (oral, tópico) Alopecia areata (oral, tópico) Dermatitis atópica (oral, tópico) Vitiligo (oral, tópico) Hidradenitis supurativa (oral) Liquen plano (oral) Dermatomiositis (oral) Sarcoidosis cutánea (oral) Granuloma anular generalizado (oral) Pioderma gangrenoso (oral)
Ruxolitinib INCB-018424 (Jakavi®, Incyte/Novartis)	JAK1 JAK2	C17H18N6	Oral/tópica	Mielofibrosis (FDA 2011, EMA 2012): 15 o 20 mg 2 veces al día Policitemia vera (FDA, 2014, EMA 2015): 10 mg 2 veces al día Enfermedad injerto contra huésped (FDA 2019): 5 mg 2 veces al día	Psoriasis (tópico) Vitiligo (oral, tópico) Alopecia areata (oral, tópico) Dermatitis atópica (tópico) Dermatomiositis (oral) Lupus cutáneo (oral) Enfermedad injerto contra huésped (oral) Pioderma gangrenoso (oral)
Baricitinib INCB-28050 (Olumiant®, Eli Lilly and Company/Incyte)	JAK1 JAK2	C16H17N7O2S	Oral	Artritis reumatoide (FDA 2018, EMA 2017): 4 mg una vez al día Dermatitis atópica moderada-grave (EMA 2020): 4 mg una vez al día	Psoriasis Alopecia areata Dermatitis atópica Lupus eritematoso sistémico
Peficitinib ASP-015K (Smyraf®, Astellas Pharma Inc.)	Pan-JAK (selectividad para JAK3)	C18H22N4O2	Oral	Artritis reumatoide (Japón, 2019)	Psoriasis
Abrocitinib PF-04965842 (Pfizer)	JAK1	C14H21N5O2S	Oral	Ninguna	Psoriasis Dermatitis atópica
Upadacitinib ABT-494 (Rinvoq®, AbbVie)	JAK1	C17H19F3N6O	Oral	Artritis reumatoide (FDA y EMA 2019): 15 mg una vez al día	Dermatitis atópica Psoriasis
Delgocitinib JTE-052 (Corectim®, Japan Tobacco/LEO Pharma)	JAK1 JAK2 JAK3 TYK2	C16H18N6O	Tópico	Ninguna	Dermatitis atópica Alopecia areata
Brepocitinib PF-06700841 (Pfizer)	TYK2 JAK1	C18H21F2N7O	Oral/tópico	Ninguna	Psoriasis (oral, tópico) Alopecia areata (oral) Dermatitis atópica (tópico) Vitiligo (oral)

Tabla 3 (continuación)

Nombre	Diana	Fórmula	Vía administración	Aprobación	Aplicaciones en dermatología
ATI-50002 (Aclaris Therapeutics)	JAK1 JAK3	-	Tópico	Ninguna	Vitiligo Alopecia areata Dermatitis atópica
Ritlecitinib PF-06651600 (Pfizer)	JAK3	C15H19N5O	Oral	Ninguna	Vitiligo Alopecia areata
Gusacitinib ASN002 (Asana BioSciences)	JAK (JAK1, JAK2, JAK3, TYK2)/SYK	C24H28N8O2	Oral	Ninguna	Dermatitis atópica
Itacitinib INCB-039110 (Incyte Corporation)	JAK1	C26H23F4N9O	Oral	Ninguna	Psoriasis Enfermedad injerto contra huésped
Solcitinib GSK-2586184 (GlaxoSmithKline)	JAK1	C22H23N5O2	Oral	Ninguna	Psoriasis
Filgotinib G-146034 (Galapagos/Gilead Sciences)	JAK1	C21H23N5O3S	Oral	Ninguna	Psoriasis
SHR0302 (Jiangsu Hengrui Medicine Co)	JAK1	-	Oral	Ninguna	Dermatitis atópica Alopecia areata
INCB054707 (Incyte Corporation)	JAK1	-	Oral	Ninguna	Hidradenitis supurativa
Deucravacitinib BMS-986165 (Bristol-Myers Squibb)	TYK2	-	Oral	Ninguna	Psoriasis
PF-06826647 (Pfizer)	TYK2	-	Oral	Ninguna	Psoriasis Hidradenitis supurativa

SYK: tirosin-cinasa esplénica.

^a Tofacitinib inhibe de forma menos potente JAK2 y TYK2.

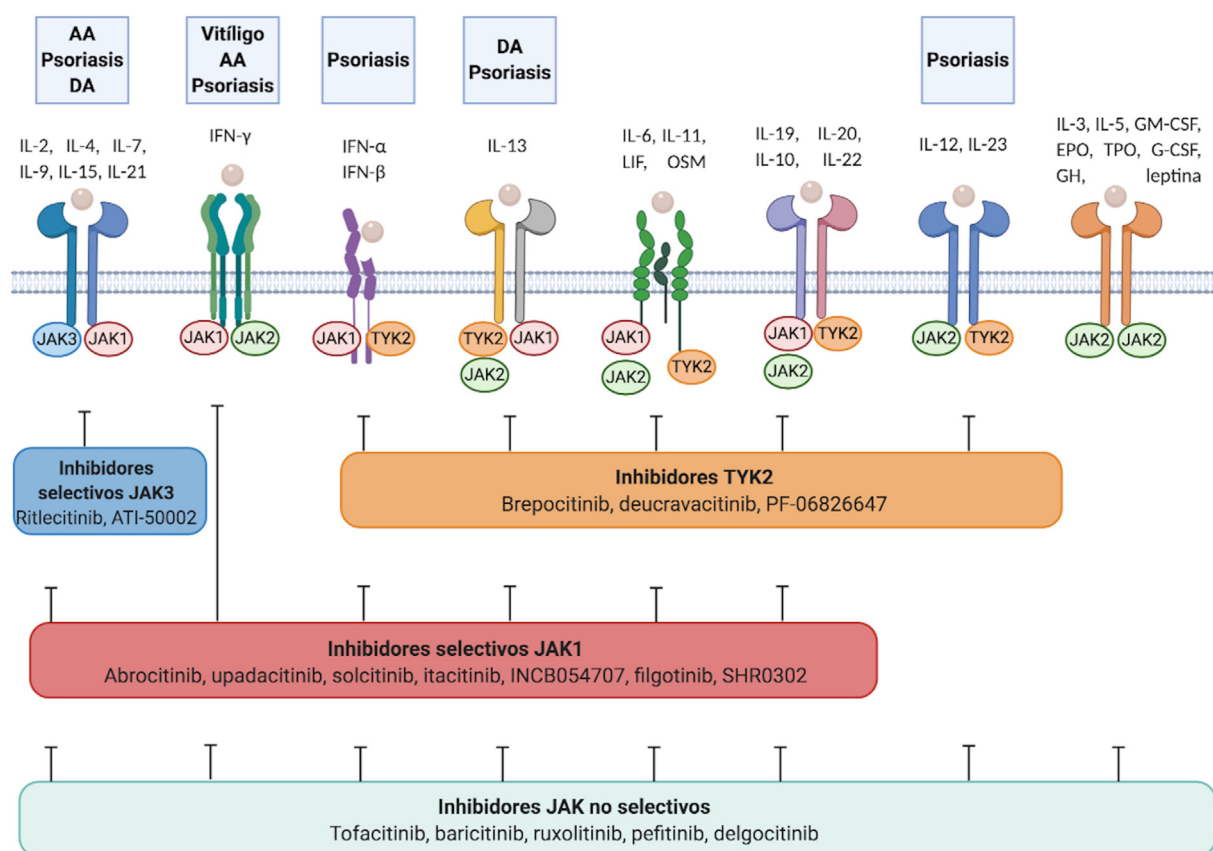


Figura 2 Receptores de citoquinas y selectividad de los inhibidores de JAK en dermatología.

Los diferentes receptores de citocinas se asocian a diferentes JAK, las cuales transducen intracelularmente las señales del ligando extracelular. Los JAKi tienen diferentes capacidades de bloquear la señalización de los receptores de citocinas: los inhibidores no selectivos inhiben muchas citocinas a la vez, mientras que los JAKi más selectivos inhiben una función biológica específica pero permiten la señalización de otras citocinas por otras vías dependientes de JAK.

AA: alopecia areata; DA: dermatitis atópica; EPO: eritropoyetina; G-CSF: factor estimulante de colonias de granulocitos; GH: hormona de crecimiento; GM-CSF: factor estimulante de las colonias de granulocitos macrófagos; IFN-α: interferón-alfa; IFN-β: interferón-beta; IFN-γ: interferón-gamma; TPO: trombopoyetina.

Figura creada con ayuda de Biorender.com.

y uno de diarrea que no requirieron la interrupción del tratamiento⁵⁰.

La repigmentación de pacientes con vitiligo en tratamiento con JAKi podría requerir fotoestimulación para inducir la migración de melanocitos a la epidermis. En una serie retrospectiva de 10 pacientes, el tratamiento con tofacitinib 5-10 mg una o 2 veces al día, únicamente llevó a la repigmentación cuando se daba concomitantemente con la exposición a luz solar o UVB banda estrecha (nb-UVB)⁵¹. Otro estudio multicéntrico retrospectivo determinó que los pacientes tratados con nb-UVB junto con tofacitinib 10 mg al día presentaron mejores tasas de repigmentación en comparación con la fototerapia sola (92 vs. 77%)⁵².

Se ha demostrado la supresión de la respuesta autoinmune tanto en las áreas expuestas a la luz (respondedoras) como en las no expuestas (no respondedoras). Esto sugiere un modelo en el que los JAKi suprimen la respuesta inflamatoria Th1 y la fototerapia activa la regeneración

melanocítica⁵¹. Esta combinación requeriría de una menor dosis de exposición lumínica.

Tofacitinib tópico

En un estudio piloto, presentan 16 pacientes con vitiligo no segmentario tratados con tofacitinib 2% en crema con un tiempo medio de seguimiento de 153 días (rango 63-367), de los cuales 13 experimentaron repigmentación. Las respuestas fueron más marcadas en lesiones faciales y en fototipos Fitzpatrick IV-VI, mientras que el promedio de repigmentación en lesiones no faciales fue del 16%⁵³. Uno de los pacientes presentó acné como efecto adverso.

Parece que tofacitinib tópico también resultaría en mayor repigmentación con la exposición a la luz. En una serie de 11 pacientes con vitiligo facial tratados con tofacitinib 2% tópico en crema 2 veces al día junto con nb-UVB 3 veces a la semana entre 2 y 4 meses se observó una mejoría del 70% en

el VASI facial. Los resultados indican una relación sinérgica aunque se necesitan estudios en vitiligo extrafacial⁵⁴.

Ruxolitinib oral

Ruxolitinib (Jakavi®, Incyte/Novartis), un inhibidor JAK1/2, se utilizó para tratar a un varón con AA y vitiligo a dosis de 20 mg 2 veces al día durante 20 semanas. Inició repigmentación facial a las 12 semanas, alcanzando un 51% de pigmentación facial a las 20 semanas (respecto al 0,8% basal)⁵⁵.

Ruxolitinib tópico

Joshiyura et al.⁵⁶ describieron tasas de repigmentación superiores en los pacientes tratados con ruxolitinib 1,5% en crema 2 veces al día en áreas fotoexpuestas en comparación con las áreas no fotoexpuestas. Los pacientes con vitiligo que usaron ruxolitinib 1,5% en crema 2 veces al día con nb-UVB opcional mostraron una mejoría estadísticamente significativa en el VASI score global a las 52 semanas, con una respuesta especialmente pronunciada en el vitiligo facial. La respuesta se mantuvo a los 6 meses de interrumpir el tratamiento⁵⁷.

Actualmente, existen ensayos clínicos en curso que evalúan la eficacia y seguridad de ruxolitinib tópico 1,5% en crema 2 veces al día para tratamiento del vitiligo (NCT04052425⁵⁸ y NCT04057573⁵⁹), y también se está evaluando la respuesta con diferentes dosis (NCT03099304⁶⁰).

Otros inhibidores de JAK

Hay un ensayo en curso con un inhibidor JAK1/3 tópico (ATI-50002) en pacientes con vitiligo facial no segmentario (NCT03468855⁶¹). También se están estudiando ritilecitinib (inhibidor JAK3) y brepocitinib (inhibidor JAK1 y TYK2) en pacientes con vitiligo no segmentario activo en combinación con fototerapia (NCT03715829⁶²).

Alopecia areata

La patogénesis de la AA es compleja. Las células T Vδ1+ podrían estar involucradas en los estadios precoces de la AA, ya que se ha observado que tanto en los folículos pilosos afectados como en los que aún no están dañados el número de células T Vδ1+ es muy superior⁶³. Además existe evidencia de que las células T citotóxicas CD8+NKG2D+ podrían ser clave en la patogénesis de la AA en modelos animales; su objetivo serían los folículos que pierden el privilegio inmune durante la fase anágena⁶⁴. Las células T CD8+NKG2D+ producen IFN-γ que se une a su receptor en la superficie de los folículos pilosos y activa la vía JAK1/2-STAT1. Esto promueve la producción de IL-15, que al unirse a su receptor en la superficie de las células T activa JAK1/3-STAT5, generando la producción de IFN-γ y perpetuando así la respuesta inflamatoria (fig. 2)⁶⁵. Se ha visto sobreexpresión de JAK3 y en menor medida de JAK1 y JAK2 en biopsias cutáneas de pacientes con AA³⁶. De forma concomitante hay una sobreexpresión de diferentes citocinas –incluyendo IL-2, IL-7 e IL-21– que

señalizan a través de JAK1/JAK3 y promueven la activación y la supervivencia de las células T CD8+NKG2D+⁶⁴.

Dado el papel de los JAK en la patogénesis de la AA, los JAKi podrían ser efectivos para su tratamiento. Además, los JAKi podrían tener un efecto directo en los folículos en fase telógena, promoviendo la reentrada en fase anágena⁶⁴.

En un metaanálisis reciente⁶⁶ que incluye a 289 pacientes con AA se describe una tasa de respondedores del 72,4% con JAKi, con un tiempo medio hasta el crecimiento completo de $6,7 \pm 2,2$ meses. La vía oral fue más efectiva que la tópica, con una probabilidad de respuesta 4 veces superior. Los pacientes con enfermedad de más larga evolución presentarían menor respuesta a los JAKi⁶⁷, y la AA recidiva a los 3 meses de abandonar el tratamiento. Se ha observado que algunas áreas, como las pestañas, cejas, barba y vello corporal, presentan un recrecimiento más rápido⁶⁸⁻⁷⁰.

Tofacitinib oral

La eficacia de tofacitinib oral en AA se describió por primera vez en un paciente con alopecia universal (AU) que inició tratamiento con tofacitinib 15 mg al día para una psoriasis concomitante y experimentó recrecimiento completo del pelo a los 8 meses de tratamiento⁷¹. Desde entonces, se han publicado respuestas en otros pacientes con AA⁷², algunos de ellos con psoriasis⁷³, DA o vitiligo concomitantes^{50,74}, con mejoría simultánea de ambas enfermedades.

Posteriormente en un estudio abierto de 66 pacientes con AA y pérdida superior al 50%, alopecia total (AT) o AU, tofacitinib 5 mg 2 veces al día durante 3 meses consiguió cambios en la puntuación *Severity of Alopecia Tool* (SALT) comprendidos entre el 5% y el 50% en el 32% de los pacientes y de > 50% de puntuación SALT en un 32%. Sin embargo, la duración promedio de la respuesta hasta la recaída tras suspender el tratamiento era de 8,5 semanas. El 25,8% de los pacientes desarrollaron infecciones, la mayoría del tracto respiratorio superior aunque describen 2 pacientes con infecciones del tracto urinario, un paciente desarrolló una bronquitis y otro un herpes zóster. Ninguno de ellos requirió hospitalización⁷⁵.

Cheng et al.⁷⁶ publicaron los casos de 11 pacientes con AT/AU tratados con tofacitinib a dosis de entre 5 mg al día a 11 mg –con un preparado de liberación prolongada– 2 veces al día durante una media de 14,4 meses (rango 4,5-27 meses), consiguiendo una mejoría promedio del SALT del 61,2% con respecto al valor basal. La mitad de los pacientes consiguieron una resolución completa de la enfermedad y algunos se beneficiaron de la combinación con triamcinolona intralesional en áreas refractarias. Como efectos adversos observaron dislipidemia, síntomas gastrointestinales y acné leve.

Liu et al.⁶⁷ incluyeron en un estudio retrospectivo a 90 pacientes con AA afectando un 40% o más del cuero cabelludo, AT o AU, a los que trataron con tofacitinib por lo menos 5 mg 2 veces al día en monoterapia o combinado con prednisona durante un mínimo de 4 meses. De los 65 de estos pacientes que se consideraron respondedores potenciales por padecer AT/AU menos de 10 años o AA, el 20% mostraron una reducción superior al 90% en la puntuación SALT, un 38,4% presentaron una reducción del 51-90% en el SALT y el 18,5% presentaron una reducción en SALT de 6-50%. El efecto adverso más frecuente fueron las infecciones del

tracto respiratorio superior que se dieron en el 28,9% de los pacientes, aunque también describen a un paciente con bronquitis y 3 con infecciones del tracto urinario.

Recientemente, en otro estudio en 12 pacientes con AA moderada-severa, AT o AU, en la mayoría de los casos fue preciso aumentar la dosis de tofacitinib de 5 mg/12 h a 10 mg/12 h para conseguir respuesta, sin que se observara un aumento de los efectos adversos. El 91,7% de los pacientes tuvieron respuesta, con un promedio de reducción del SALT del 56,8% a las 32 semanas. Sin embargo, al retirar el tratamiento en los pacientes respondedores, el 50% empeoraron con respecto a los valores basales tras 6 meses de observación⁷⁷. Se han publicado múltiples ejemplos de pacientes con respuesta inicial pero sin mantenimiento de la respuesta al interrumpir el tratamiento^{68,78,79}, volviendo a niveles de alopecia similares o incluso peores al basal⁸⁰. No queda claro si se trata de un aumento de actividad de la enfermedad o si la retirada del tratamiento desencadena un efluvio telógeno, ya que los JAKi promueven el pase de los folículos a la fase anágena⁸¹.

Por lo que respecta a la población pediátrica y adolescentes, se han publicado casos de AT y AU tratados satisfactoriamente con tofacitinib 5 mg/12 h, sin efectos adversos destacables^{82,83}.

Actualmente se está llevando a cabo un estudio de cohorte para evaluar la eficacia y seguridad de tofacitinib 5 mg 2 veces al día junto con el impacto económico que supondría el cambio en la calidad de vida del paciente con AA extensa (NCT03800979⁸⁴).

Tofacitinib tópico

Los inhibidores de JAK tópicos podrían ser útiles especialmente para el tratamiento de la AA localizada. Se ha observado crecimiento casi completo del pelo después de usar tofacitinib 2% tópico cada 12 h durante 7 meses⁷⁶, y de las pestañas tras una media de 7 meses de tratamiento (rango 3-11 meses)³⁹, sin efectos adversos. Sin embargo, en un estudio piloto con 10 pacientes tratados con tofacitinib pomada 2% 2 veces al día la respuesta fue pobre, con únicamente 3 respondedores con una disminución media del SALT del 34,6% a las 24 semanas³⁷. Los efectos adversos observados fueron irritación local (40%), foliculitis (10%) y elevación del colesterol (40%).

También se ha descrito la eficacia de tofacitinib en pomada al 1-2% en un grupo de niños y adolescentes usado durante 3-9 meses, sin efectos adversos destacables³⁴. Además, con tofacitinib al 2% en base liposomal se obtuvo una respuesta variable en 11 pacientes pediátricos, aunque la mayoría consiguió una respuesta cosméticamente aceptable, por lo que se podría usar como tratamiento adyuvante o como tratamiento de segunda línea en estos pacientes³⁸.

Ruxolitinib oral

Una mujer tratada con ruxolitinib oral 15 mg 2 veces al día por trombocitopenia experimentó repoblamiento casi completo de su AU a los 10 meses, manteniendo la respuesta con el tratamiento a los 50 meses⁸⁵. Otro paciente con AA y vitíligo mostró mejoría de las 2 condiciones con ruxolitinib

20 mg 2 veces al día, con inicio del crecimiento del pelo a las 4 semanas y mejoría significativa a las 12 semanas⁵⁵.

En un estudio realizado con 12 pacientes tratados con ruxolitinib 20 mg/12 h durante 3-6 meses, el 75% consiguieron respuesta, pasando de un SALT inicial promedio del 65,8% a un SALT del 7,3% a los 6 meses de tratamiento. La mayoría de los respondedores tuvieron un recrecimiento del 95%, que fue notorio a las 4 semanas del tratamiento⁸⁶. Sin embargo, a las 3 semanas de suspender el tratamiento se perdió la respuesta. Los efectos adversos más frecuentes fueron las infecciones de vías respiratorias altas, aunque describen un caso de neumonía leve. Se ha empleado la misma dosis para el tratamiento de un varón preadolescente con AT⁸⁷. A los 4 meses, presentó prácticamente recrecimiento completo de cejas y cuero cabelludo por lo que se pudo disminuir la dosis hasta alcanzar 10 mg a días alternos sin pérdida de eficacia. Ruxolitinib 30 mg diarios también se ha asociado a recrecimiento completo del pelo a los 8 meses en una paciente con AT, con disminución progresiva de la dosis sin pérdida de respuesta y con desarrollo de anemia transitoria al inicio del tratamiento⁸⁸.

A pesar de que ruxolitinib 20 mg 2 veces al día y tofacitinib 5 mg 2 veces al día no muestran diferencias significativas por lo que respecta al recrecimiento a los 6 meses del tratamiento o la tasa de recaída, el recrecimiento inicial con ruxolitinib parece ser más precoz⁸⁹.

Ruxolitinib tópico

Se han observado respuestas variables con ruxolitinib 0,6-2% tópico^{35,90}. En un ensayo prospectivo en fase I a las 28 semanas se observó recrecimiento parcial en 5 pacientes con AU en las áreas tratadas con ruxolitinib 1% tópico⁹¹.

Una adolescente con AA universal aplicó crema 0,6% 2 veces al día, consiguiendo crecimiento completo de las cejas a los 3 meses pero con únicamente 10% de recrecimiento en cuero cabelludo, sin presentar efectos adversos. En pacientes pediátricos, se ha visto que la formulación liposomal es más efectiva, pero la no liposomal es cosméticamente más aceptable³⁴.

Baricitinib oral

Baricitinib (Olmiant®, Eli Lilly and Company) es un inhibidor JAK1/2. Se ha observado crecimiento completo del pelo en un paciente con AA ofiásica a los 9 meses del inicio de baricitinib oral 7 mg por la mañana y 4 mg por la noche para el tratamiento de un síndrome de CANDLE concomitante⁹².

Otros inhibidores de JAK

Un estudio que comparaba el uso de pomada de delgocitinib (inhibidor pan-JAK) 30 mg/g 2 veces al día con vehículo para el tratamiento de AA no encontró diferencias estadísticamente significativas en la reducción del SALT a las 12 semanas (NCT02561585)⁹³.

Un ensayo fase IIA evaluó la eficacia de ritlecitinib y de brepocitinib en 142 pacientes con AA moderada a severa (NCT02974868⁹⁴). A las 6 semanas de tratamiento con brepocitinib y ritlecitinib la diferencia media en el SALT score

respecto al basal era de 12,44% y 19,36%, respectivamente, comparado con 1,32% del grupo placebo. A las 24 semanas de tratamiento, los respondedores presentaron un recrecimiento completo.

Se está ensayando otro inhibidor JAK1 (SHR0302) en adultos con AA moderada a severa (NCT04346316)⁹⁵.

Conclusiones

Existe evidencia de que la disregulación de la vía JAK-STAT podría desempeñar un papel en muchas enfermedades dermatológicas, incluyendo el vitiligo y la AA.

Los inhibidores de JAK orales y tópicos podrían ser una opción prometedora para el tratamiento del vitiligo, aunque los resultados apuntan a que es preciso el tratamiento adyuvante con nb-UVB o la luz solar para obtener resultados satisfactorios.

Existe evidencia creciente de que los JAKi podrían ser eficaces para el tratamiento de la AA, con un perfil riesgo-beneficio aceptable. Se han estudiado tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib, con resultados variables. Sin embargo, los JAKi serían un tratamiento sintomático en AA ya que las recaídas al interrumpir el tratamiento son habituales. El tratamiento tópico con JAKi podría ser una alternativa en caso de enfermedad localizada, de aparición de efectos adversos con el tratamiento oral o en pacientes pediátricos.

Los JAKi se han empleado también para el tratamiento de otras patologías dermatológicas como la psoriasis o la DA, que se desarrollarán en detalle en la parte 2 de esta revisión.

Conflicto de intereses

C. Garcia-Melendo y X. Cubiró declaran no tener conflicto de intereses. L. Puig ha recibido honorarios de/ha participado en ensayos clínicos patrocinados por Abbvie, Amgen, Baxalta, Biogen, Boehringer Ingelheim, Celgene, Gebro, Janssen, JS BIOCAD, Leo-Pharma, Lilly, Merck-Serono, MSD, Mylan, Novartis, Pfizer, Regeneron, Roche, Sandoz, Samsung-Bioepis, Sanofi y UCB.

Bibliografía

- Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228:273–87.
- Virtanen AT, Haikarainen T, Raivola J, Silvennoinen O. Selective JAKinibs: Prospects in inflammatory and autoimmune diseases. *BioDrugs*. 2019;33:15–32.
- Gündüz Ö. JAK/STAT pathway modulation: Does it work in dermatology? *Dermatol Ther*. 2019;32:e12903.
- Van de Kerkhof PCM. An update on topical therapies for mild-moderate psoriasis. *Dermatol Clin*. 2015;33:73–7.
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludvico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2016;374:1243–52.
- Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76:88–95.
- Papp KA, Menter MA, Raman M, Disch D, Schlichting DE, Gaich C, et al. A randomized phase 2b trial of baricitinib, an oral Janus kinase (JAK) 1/JAK2 inhibitor, in patients with moderate-to-severe psoriasis. *Br J Dermatol*. 2016;174:1266–76.
- Schmieder GJ, Draelos ZD, Pariser DM, Banfield C, Cox L, Hodge M, et al. Efficacy and safety of the Janus kinase 1 inhibitor PF-04965842 in patients with moderate-to-severe psoriasis: Phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Dermatol*. 2018;179:54–62.
- Bissonnette R, Papp KA, Poulin Y, Gooderham M, Raman M, Mallbris L, et al. Topical tofacitinib for atopic dermatitis: A phase IIa randomized trial. *Br J Dermatol*. 2016;175:902–11.
- Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, Lee JL, Ghosh S, Alsup JW, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550). *J Immunol*. 2011;186:4234–43.
- Kuriya B, Cohen MD, Keystone E. Baricitinib in rheumatoid arthritis: Evidence-to-date and clinical potential. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2017;9:37–44.
- Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ*. 2014;66:2675–84.
- Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:1843–7.
- Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:495–507.
- Mease P, Hall S, FitzGerald O, van der Heijde D, Merola JF, Avila-Zapata F, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo for psoriatic arthritis. *N Engl J Med*. 2017;377:1537–50.
- Strand V, Ahadieh S, French J, Geier J, Krishnaswami S, Menon S, et al. Systematic review and meta-analysis of serious infections with tofacitinib and biologic disease-modifying antirheumatic drug treatment in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2015;17:362.
- FDA approves Boxed Warning about increased risk of blood clots and death with higher dose of arthritis and ulcerative colitis medicine tofacitinib (Xeljanz, Xeljanz XR). FDA [Internet]. 2019 [citado 23 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-approves-boxed-warning-about-increased-risk-blood-clots-and-death-higher-dose-arthritis-and->
- Maneiro JR, Souto A, Gomez-Reino JJ. Risks of malignancies related to tofacitinib and biological drugs in rheumatoid arthritis: Systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2017;47:149–56.
- Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: Analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016;75:831–41.
- Sivaraman P, Cohen SB. Malignancy and Janus Kinase Inhibition. *Rheum Dis Clin N Am*. 2017;43:79–93.
- Weinblatt ME, Moreland LW, Westhovens R, Cohen RB, Kelly SM, Khan N, et al. Safety of abatacept administered intravenously in treatment of rheumatoid arthritis: Integrated analyses of up to 8 years of treatment from the abatacept clinical trial program. *J Rheumatol*. 2013;40:787–97.
- Porpaczy E, Tripolt S, Hoelbl-Kovacic A, Gisslinger B, Bago-Horvath Z, Casanova-Hevia E, et al. Aggressive B-cell lymphomas in patients with myelofibrosis receiving JAK1/2 inhibitor therapy. *Blood*. 2018;132:694–706.
- Kontzias A, Kotlyar A, Laurence A, Changelian P, O'Shea JJ. Jaki-nibs: A new class of kinase inhibitors in cancer and autoimmune disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2012;12:464–70.

24. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012;367:616–24.
25. Plosker GL. Ruxolitinib: A review of its use in patients with myelofibrosis. *Drugs*. 2015;75:297–308.
26. Tefferi A, Pardanani A. Serious adverse events during ruxolitinib treatment discontinuation in patients with myelofibrosis. *Mayo Clin Proc*. 2011;86:1188–91.
27. Genovese MC, Smolen JS, Weinblatt ME, Burmester GR, Meerwein S, Camp HS, et al. Efficacy and safety of ABT-494, a selective JAK-1 inhibitor, in a phase IIb study in Patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68:2857–66.
28. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367:508–19.
29. Xu D, Yin C, Wang S, Xiao Y. JAK-STAT in lipid metabolism of adipocytes. *JAKSTAT*. 2013;2:e27203.
30. Charles-Schoeman C, Wicker P, Gonzalez-Gay MA, Boy M, Zuckerman A, Soma K, et al. Cardiovascular safety findings in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:261–71.
31. Papp KA, Menter A, Strober B, Langley RG, Buonanno M, Wolk R, et al. Efficacy and safety of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of psoriasis: A phase 2b randomized placebo-controlled dose-ranging study: Tofacitinib improves the clinical signs of psoriasis. *Br J Dermatol*. 2012;167:668–77.
32. Kreins AY, Ciancanelli MJ, Okada S, Kong X-F, Ramírez-Alejo N, Kilic SS, et al. Human TYK2 deficiency: Mycobacterial and viral infections without hyper-IgE syndrome. *J Exp Med*. 2015;212:1641–62.
33. Rothstein B, Joshupura D, Saraiya A, Abdat R, Ashkar H, Turkowski Y, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:1054–60.e1.
34. Bayart CB, DeNiro KL, Brichta L, Craiglow BG, Sidbury R. Topical Janus kinase inhibitors for the treatment of pediatric alopecia areata. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:167–70.
35. Craiglow BG, Tavares D, King BA. Topical ruxolitinib for the treatment of alopecia universalis. *JAMA Dermatol*. 2016;152:490.
36. Alves de Medeiros AK, Speeckaert R, Desmet E, van Gele M, de Schepper S, Lambert J. JAK3 as an emerging target for topical treatment of inflammatory skin diseases. *PLoS One*. 2016;11:e0164080.
37. Liu LY, Craiglow BG, King BA. Tofacitinib 2% ointment, a topical Janus kinase inhibitor, for the treatment of alopecia areata: A pilot study of 10 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:403–4.e1.
38. Putterman E, Castelo-Soccio L. Topical 2% tofacitinib for children with alopecia areata, alopecia totalis, and alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1207–9.e1.
39. Craiglow BG. Topical tofacitinib solution for the treatment of alopecia areata affecting eyelashes. *JAAD Case Rep*. 2018;4:988–9.
40. Nakagawa H, Nemoto O, Igarashi A, Nagata T. Efficacy and safety of topical JTE-052, a Janus kinase inhibitor, in Japanese adult patients with moderate-to-severe atopic dermatitis: a phase II, multicentre, randomized, vehicle-controlled clinical study. *Br J Dermatol*. 2018;178:424–32.
41. Nakagawa H, Nemoto O, Yamada H, Nagata T, Ninomiya N. Phase 1 studies to assess the safety, tolerability and pharmacokinetics of JTE-052 (a novel Janus kinase inhibitor) ointment in Japanese healthy volunteers and patients with atopic dermatitis. *J Dermatol*. 2018;45:701–9.
42. Fetter T, Smith P, Guel T, Braegelmann C, Bieber T, Wenzel J. Selective Janus kinase 1 inhibition is a promising therapeutic approach for lupus erythematosus skin lesions. *Front Immunol* [Internet]. 2020;11 [citado 24 May 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7064060/>.
43. Karagaiah P, Valle Y, Sigova J, Zerbinati N, Vojvodic P, Parsad D, et al. Emerging drugs for the treatment of vitiligo. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2020;25:7–24.
44. Rashighi M, Agarwal P, Richmond JM, Harris TH, Dresser K, Su M, et al. CXCL10 is critical for the progression and maintenance of depigmentation in a mouse model of vitiligo. *Sci Transl Med*. 2014;6:223ra23.
45. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, Hunter CA, Turka LA. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- γ for autoreactive CD8 $^{+}$ T cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol*. 2012;132:1869–76.
46. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using Janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: Systematic review and meta-analysis. *J Dermatol Treat*. 2020;25:1–16.
47. Chen X, Guo W, Chang Y, Chen J, Kang P, Yi X, et al. Oxidative stress-induced IL-15 trans-presentation in keratinocytes contributes to CD8 $^{+}$ T cells activation via JAK-STAT pathway in vitiligo. *Free Radic Biol Med*. 2019;139:80–91.
48. Frisoli ML, Essien K, Harris JE. Vitiligo: Mechanisms of pathogenesis and treatment. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:621–48.
49. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol*. 2015;151:1110.
50. Vu M, Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, Ross G. Oral tofacitinib: A promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol*. 2017;42:942–4.
51. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, King BA. Repigmentation in vitiligo using the janus kinase inhibitor, tofacitinib, may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77:675–82.e1.
52. Gianfaldoni S, Tchernev G, Wollina U, Rocchia MG, Fioranelli M, Lotti J, et al. Micro-focused phototherapy associated to Janus kinase inhibitor: A promising valid therapeutic option for patients with localized vitiligo. *Open Access Maced J Med Sci*. 2018;6:46–8.
53. Mobasher P, Guerra R, Li SJ, Frangos J, Ganesan AK, Huang V. Open-label pilot study of tofacitinib 2% for the treatment of refractory vitiligo. *Br J Dermatol*. 2019; bjd.18606.
54. McKesey J, Pandya AG. A pilot study of 2% tofacitinib cream with narrowband ultraviolet B for the treatment of facial vitiligo. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81:646–8.
55. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, Ulerio G, Clynes R, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:370–1.
56. Joshupura D, Plotnikova N, Goldminz A, Deverapalli S, Turkowski Y, Gottlieb A, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors. *J Dermatol Treat*. 2018;29:98–9.
57. Joshupura D, Alomran A, Zancanaro P, Rosmarin D. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib: A 32-week open-label extension study with optional narrow-band ultraviolet B. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78:1205–7.e1.
58. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 1 (TRuE-V1)-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 28 Mar 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04052425>.
59. Topical Ruxolitinib Evaluation in Vitiligo Study 2 (TRuE-V2)-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 29 Mar 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04057573>.
60. A study of INCB018424 phosphate cream in subjects with vitiligo-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 28 Mar 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03099304>.
61. A study of ATI-50002 topical solution for the treatment of vitiligo-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet]

- [citado 28 Mar 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03468855>.
62. A phase 2b study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in active non-segmental vitiligo subjects-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 28 Mar 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03715829>.
 63. Uchida Y, Gherardini J, Schulte-Mecklenbeck A, Alam M, Chéret J, Rossi A, et al. Pro-inflammatory V δ 1+T-cells infiltrates are present in and around the hair bulbs of non-lesional and lesional alopecia areata hair follicles. *J Dermatol Sci*. 2020. S0923181120302905.
 64. Xing L, Dai Z, Jabbari A, Cerise JE, Higgins CA, Gong W, et al. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20:1043–9.
 65. Divito SJ, Kupper TS. Inhibiting Janus kinases to treat alopecia areata. *Nat Med*. 2014;20:989–90.
 66. Phan K, Sebaratnam DF. JAK inhibitors for alopecia areata: A systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2019;33:850–6.
 67. Liu LY, Craiglow BG, Dai F, King BA. Tofacitinib for the treatment of severe alopecia areata and variants: A study of 90 patients. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:22–8.
 68. Shivanna CB, Shenoy C, Priya RA. Tofacitinib (selective Janus kinase inhibitor 1 and 3): A promising therapy for the treatment of alopecia areata: A case report of six patients. *Int J Trichology*. 2018;10:103.
 69. Ramot Y, Zlotogorski A. Complete regrowth of beard hair with ruxolitinib in an alopecia universalis patient. *Skin Appendage Disord*. 2018;4:122–4.
 70. Kerkemeyer KLS, John JM, Sinclair R, Bhoirul B. Response of alopecia areata of the beard to oral tofacitinib. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82:1228–30.
 71. Craiglow BG, King BA. Killing two birds with one stone: oral tofacitinib reverses alopecia universalis in a patient with plaque psoriasis. *J Invest Dermatol*. 2014;134:2988–90.
 72. Erduran F, Adıgen E, Burhan Aksakal A. Excellent response to tofacitinib treatment in a patient with alopecia universalis. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat* [Internet]. 2017; 26 [citado 16 Feb 2020]. Disponible en: <http://acta-apa.mf.uni-lj.si/journals/acta-dermatovenerol-apa/papers/10.15570/actaapa.2017.15/actaapa.2017.15.pdf>.
 73. Mrowietz U, Gerdas S, Gläser R, Schröder O. Successful treatment of refractory alopecia areata universalis and psoriatic arthritis, but not of plaque psoriasis with tofacitinib in a young woman. *Acta Derm Venerol*. 2017;97:283–4.
 74. Morris GM, Nahmias ZP, Kim BS. Simultaneous improvement of alopecia universalis and atopic dermatitis in a patient treated with a JAK inhibitor. *JAAD Case Rep*. 2018;4:515–7.
 75. Kennedy Crispin M, Ko JM, Craiglow BG, Li S, Shankar G, Urban JR, et al. Safety and efficacy of the JAK inhibitor tofacitinib citrate in patients with alopecia areata. *JCI Insight* [Internet]. 2016;1 [citado 16 Feb 2020]. Disponible en: <https://insight.jci.org/articles/view/89776>.
 76. Cheng MW, Kehl A, Worswick S, Goh C. Successful treatment of severe alopecia areata with oral or topical tofacitinib. *J Drugs Dermatol JDD*. 2018;17:800–3.
 77. Jabbari A, Sansaricq F, Cerise J, Chen JC, Bitterman A, Ulerio G, et al. An open-label pilot study to evaluate the efficacy of tofacitinib in moderate to severe patch-type alopecia areata totalis, and universalis. *J Invest Dermatol*. 2018;138:1539–45.
 78. Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Ulerio G, de Jong A, Clynes R, et al. Treatment of an alopecia areata patient with tofacitinib results in regrowth of hair and changes in serum and skin biomarkers. *Exp Dermatol*. 2016;25:642–3.
 79. Ibrahim O, Bayart CB, Hogan S, Piliang M, Bergfeld WF. Treatment of alopecia areata with tofacitinib. *JAMA Dermatol*. 2017;153:600.
 80. Gordon SC, Abudu M, Zancanaro P, Ko JM, Rosmarin D. Rebound effect associated with JAK inhibitor use in the treatment of alopecia areata. *J Eur Acad Dermatol Venerol* [Internet]. 2019;33 [citado 21 Abr 2020]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.15383>.
 81. Harel S, Higgins CA, Cerise JE, Dai Z, Chen JC, Clynes R, et al. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv* [Internet]. 2015 Oct 23;1 [citado 31 May 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4646834/>.
 82. Castelo-Soccio L. Experience with oral tofacitinib in 8 adolescent patients with alopecia universalis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;76:754–5.
 83. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib for the treatment of alopecia areata in preadolescent children. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80:568–70.
 84. Effectiveness and safety of tofacitinib in patients with extensive and recalcitrant alopecia areata-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 19 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03800979>.
 85. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi AM. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia: Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient. *Am J Hematol*. 2015;90:82–3.
 86. Mackay-Wiggan J, Jabbari A, Nguyen N, Cerise JE, Clark C, Ulerio G, et al. Oral ruxolitinib induces hair regrowth in patients with moderate-to-severe alopecia areata. *JCI Insight* [Internet] [citado 16 Feb 2020]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033756/>.
 87. Peterson DM, Vesely MD. Successful treatment of alopecia totalis with ruxolitinib in a preadolescent patient. *JAAD Case Rep*. 2020;6:257–9.
 88. Vandiver A, Girardi N, Alhariri J, Garza LA. Two cases of alopecia areata treated with ruxolitinib: A discussion of ideal dosing and laboratory monitoring. *Int J Dermatol*. 2017;56:833–5.
 89. Almutairi N, Nour TM, Hussain NH. Janus Kinase inhibitors for the treatment of severe alopecia areata: An open-label comparative study. *Dermatology*. 2019;235:130–6.
 90. Deeb M, Beach RA. A case of topical ruxolitinib treatment failure in alopecia areata. *J Cutan Med Surg*. 2017;21:562–3.
 91. Bokhari L, Sinclair R. Treatment of alopecia universalis with topical Janus kinase inhibitors - a double blind, placebo, and active controlled pilot study. *Int J Dermatol*. 2018;57:1464–70.
 92. Jabbari A, Dai Z, Xing L, Cerise JE, Ramot Y, Berkun Y, et al. Reversal of alopecia areata following treatment with the JAK1/2 inhibitor baricitinib. *EBioMedicine*. 2015;2:351–5.
 93. LEO 124249 ointment in the treatment of alopecia areata - Study results - ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 19 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02561585>.
 94. Study to evaluate the efficacy and safety profile of PF-06651600 and PF-06700841 in subjects with alopecia areata-Full text view-ClinicalTrials.gov [Internet] [citado 19 Abr 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02974868>.
 95. Reistone Biopharma Company Limited. A randomized, double blind and placebo-controlled phase ii study to evaluate the efficacy and safety of SHR0302 tablets in adult patients with alopecia areata[Internet]. ClinicalTrials.gov; 2020. Report No.: NCT04346316 [citado 25 Jun 2020]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04346316>.
 96. MedChemExpress (MCE): Inhibitors, agonists & screening libraies | Master of small molecules [Internet] [citado 24 Sep 2020]. Disponible en: <https://www.medchemexpress.com/>.

97. NCATS Inxight: Drugs [Internet] [citado 24 Sep 2020]. Disponible en: <https://drugs.ncats.io/>.
98. Reddy S, Damle NK, Venkatesan AM, Thompson SK, Rao N, Smith RA, et al. Abstract 792: ASN002: A novel dual SYK/JAK inhibitor with strong antitumor activity. *Cancer Res.* 2015 Aug 1;75 15 Supplement, 792-792.
99. Zammit D, Reddy S, Smith R, Damle N, Gupta S. ASN002, a novel dual SYK/JAK inhibitor, demonstrates strong efficacy in a rat model of collagen-induced arthritis. En: ACR meeting abstracts [Internet] [citado 29 Sep 2020]. Disponible en: <https://acrabstracts.org/abstract/asn002-a-novel-dual-sykjak-inhibitor-demonstrates-strong-efficacy-in-a-rat-model-of-collagen-induced-arthritis/>.