

## EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL DE LOS INHIBIDORES DE LA JAK EN PACIENTES CON DERMATITIS ATÓPICA MODERADA A GRAVE

### *Evaluation of the Safety in Routine Clinical Practice of JAK Inhibitors in Patients with Moderate to Severe Atopic Dermatitis*

Irene Yaoan CORRALES MIRAFLORES 

Paula PÉREZ PUENTE\* 

Luis Carlos FERNÁNDEZ LISÓN 

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Cáceres. Av. de la Universidad, 75. 10004 Cáceres

\* Correo-e: [paula.perez@salud-juntaex.es](mailto:paula.perez@salud-juntaex.es)

**RESUMEN:** Se estudió la seguridad de los inhibidores de la JAK en 19 pacientes con dermatitis atópica moderada a grave en el Hospital Universitario de Cáceres. Se realizó un estudio observacional retrospectivo con abrocitinib, baricitinib y upadacitinib, analizando efectos adversos y reducción o suspensión del tratamiento hasta el 16 de enero de 2025. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con ciclosporina sin éxito. El 88,89 % presentó reacciones adversas, con diferencias según el fármaco. Con abrocitinib, el 83,33 % tuvo efectos adversos, pero solo el 33,33 % suspendió el tratamiento. En el caso de baricitinib, el 75% experimentó reacciones adversas y todos suspendieron el fármaco. Upadacitinib provocó efectos adversos en el 100% de los pacientes, aunque generalmente leves y sin interrupciones en el tratamiento, salvo un caso por falta de adherencia. Las reacciones adversas más comunes fueron náuseas, molestias gástricas, aumento del colesterol, neutropenia y linfopenia. No se produjeron eventos

cardiovasculares mayores o fenómenos tromboembólicos. Los resultados son comparables a los ensayos clínicos, a excepción de las infecciones. Sin embargo, el estudio tiene dos limitaciones: el pequeño tamaño muestral y la dependencia de las reacciones adversas reportadas por los pacientes en la historia clínica electrónica.

*Palabras clave:* dermatitis atópica; inhibidores de JAK, abrocitinib; baricitinib; upadacitinib.

**ABSTRACT:** The safety of JAK inhibitors was studied in 19 patients with moderate to severe atopic dermatitis at the *Hospital Universitario de Cáceres*. A retrospective observational study was conducted with abrocitinib, baricitinib, and upadacitinib, analyzing adverse effects and treatment reduction or discontinuation until January 16, 2025. All patients had previously been treated with cyclosporine without success. Adverse reactions occurred in 88.89 % of patients, with differences depending on the drug. With abrocitinib, 83.33 % experienced adverse effects, but only 33.33 % discontinued treatment. In the case of baricitinib, 75 % experienced adverse reactions, and all discontinued the drug. Upadacitinib caused adverse effects in 100 % of patients, although they were generally mild and without interruptions in the treatment, except for one case due to non-adherence. The most common adverse reactions were nausea, gastric discomfort, elevated cholesterol, neutropenia, and lymphopenia. No major cardiovascular events or thromboembolic events occurred. The results are comparable to those of clinical trials, with the exception of infections. However, the study has two limitations: the small sample size and the reliance on adverse reactions reported by patients in electronic medical records.

*Keywords:* atopic dermatitis; JAK inhibitors; abrocitinib; baricitinib; upadacitinib.

## 1. INTRODUCCIÓN

### *Dermatitis atópica*

La dermatitis atópica (DA) es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel cuya prevalencia es del 10-15% en niños y del 2-10% en adultos (Munera-Campos, Carrascosa, 2020). Se caracteriza por la triada clásica de xerosis, eccema y prurito intenso en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos y ambientales (Armario-Hita *et al.*, 2021).

Estos pacientes presentan una respuesta inmunitaria alterada. Destaca el aumento de IgE, de las células de Langerhans en la piel lesionada y la alteración de las subpoblaciones linfocitarias. La disfunción inmunológica se centra en el desbalance entre las respuestas de los linfocitos Th1 y Th2, predominantemente Th2. Los linfocitos Th2 producen IL-4 e IL-13, que inhiben la expresión de filagrina, una proteína crucial para la barrera cutánea, lo que favorece su deterioro y la colonización por *Staphylococcus aureus* provocando un aumento en el riesgo de infecciones. Las IL-4 e IL-13 están involucradas en la producción de IL-31, importante en la aparición del prurito, y de IL-5, clave en el reclutamiento de Th2 y eosinófilos. (Munera-Campos, Carrascosa, 2020; Leyva *et al.*, 2020).

Suelen aparecer concomitantemente otras enfermedades mediadas por Th2 como asma, rinitis, conjuntivitis o alergias alimentarias. Además, se han descrito comorbilidades no atópicas como enfermedades cardiovasculares, trastornos inmunológicos sistémicos o cáncer. Por otra parte, se ha relacionado con el incremento de enfermedades psicológicas como la depresión, ansiedad, ideación suicida, TDAH... (SEFH, 2023).

La gravedad de la DA se determina según diferentes escalas. Las más empleadas son:

- IGA (*Investigator Global Assessment*): tiene en cuenta el eritema, las pápulas y los exudados. Puntuación 0-5 (SEFH, 2023).
- NRS (*Numerical Rating Scale*): mide la intensidad del prurito. Puntuación 0-10 (SEFH, 2023).
- EASI: (*Eczema Area and Severity Index*): evalúa la extensión y la gravedad de las lesiones, pero no tiene en cuenta los síntomas subjetivos. Puntuación 0-72 (>21, DA grave, y >50, muy grave) (Sanofi, 2023).
- SCORAD (*Scoring Atopic Dermatitis*): evalúa la extensión y la gravedad de las lesiones teniendo en cuenta los síntomas subjetivos. Puntuación 0-103 (>50, DA grave) (Sanofi, 2023).

### *Tratamiento de la dermatitis atópica moderada a grave*

La DA es una enfermedad que no tiene cura ya que no es posible la modificación de su curso. Su tratamiento consiste en el alivio de los síntomas y el control de los brotes y su recurrencia, por tanto, debe individualizarse según la gravedad de cada paciente (Sendagorta, de Lucas, 2009)

Las medidas generales consisten en una correcta higiene e hidratación de la piel debido a que estos pacientes presentan una piel seca y pruriginosa. Se recomienda el empleo de emolientes que reducen el prurito y favorecen la reepitelización y de humectantes que atraen y retienen el agua. Estos no deben aplicarse sobre la piel

inflamada, sino que forman parte del tratamiento de mantenimiento (Sendagorta, de Lucas, 2009; INFAC, 2023).

TABLA 1. Fármacos empleados en el tratamiento de la dermatitis atópica.

CATEGORÍA	FÁRMACO	MECANISMO	ADMINISTRACIÓN
Corticoides	Betametasona Prednisona	Antiinflamatorios e inminusupresores	Tópica Oral
Inhibidores de calcineurina	Tacrolimus Pimecrolimus	Inhibición de la calcineurina	Tópica Tópica
Inminusupresores	Ciclosporina Metotrexato Azatioprina Micofenolato	Inh. activación LT Inh. DHF reductasa Inh. síntesis de purinas Inh. IMPDH	Oral Oral o subcutánea Oral Oral
Agentes biológicos	Dupilumab Tralokinumab	iIL-4, iIL-13 iIL-13	Subcutánea Subcutánea
Inhibidores de la JAK	Abrocitinib Baricitinib Upadacitinib	iJAK1 iJAK1, iJAK2 iJAK1	Oral Oral Oral

### *Inhibidores de la JAK*

La vía *Janus kinase/signal transducer and activator of transcription* (JAK-STAT) se activa por la IL-4 y se ha demostrado su participación en la desregulación inmune de la DA. Esta familia está formada por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 que forman parte de los receptores citoplasmáticos de ciertas IL que intervienen en la enfermedad. Por tanto, su inhibición tendría impacto en la respuesta Th2 y activación de los eosinófilos (Munera-Campos, Carrascosa, 2020).

Los principales fármacos de este grupo son:

- Abrocitinib: inhibidor selectivo de JAK1 (Munera-Campos, Carrascosa, 2023). Indicado en pacientes >12 años con DA candidatos a tratamiento sistémico. La dosis recomendada es de 100 mg o 200 mg una vez al día (AEMPS FT CIBINQO, 2024).
- Baricitinib: bloquea selectiva y reversiblemente JAK1 y JAK2, con menor afinidad para JAK3 y TYK2 (Munera-Campos, Carrascosa, 2023). Indicado en pacientes >2 años con DA candidatos a tratamiento sistémico. La dosis recomendada es de 2 mg o 4 mg una vez al día. También está indicado en artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y alopecia areata (AEMPS FT OLUMIANT, 2025).

- Upadacitinib: inhibidor selectivo de JAK1 (Munera-Campos, Carrascosa, 2023). Indicado en pacientes >12 años con DA candidatos a tratamiento sistémico. La dosis recomendada es de 15 mg o 30 mg una vez al día. También está indicado en artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondiloartritis axial, espondilitis anquilosante, colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn (AEMPS FT RINVOQ, 2025).

Se ha demostrado que los iJAK tienen una eficacia superior a los biológicos, pero un perfil de seguridad ligeramente menor (INFAC, 2023). Algunas de las reacciones adversas (RA) que pueden aparecer son cefaleas, náuseas, acné, folliculitis, mayor susceptibilidad a infecciones víricas, elevación de creatina quinasa (CK), hipercolesterolemia, anemia, neutropenia, linfopenia... Tanto abrocitinib como upadacitinib están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática grave, y los tres en embarazo y lactancia (Munera-Campos, Carrascosa, 2023).

En noviembre de 2022 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publicó una nota de seguridad donde se establecían una serie de recomendaciones para minimizar los riesgos de RA graves en pacientes en tratamiento crónico con iJAK: “no se recomienda su uso en pacientes >65 años, fumadores o exfumadores, con infecciones frecuentes, con riesgo cardiovascular o cáncer” (AEMPS, 2022).

## 2. OBJETIVOS

Evaluación de la seguridad de los iJAK en todos los pacientes que han estado en tratamiento para la DA en el Hospital Universitario de Cáceres hasta el 16 de enero de 2025.

## 3. MATERIALES Y MÉTODOS

Para la parte bibliográfica se realizó una búsqueda a través de las páginas de interés científico PubMed, Google Scholar, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria.

Para la parte práctica se realizó un estudio observacional retrospectivo para evaluar la seguridad de los iJAK en pacientes con DA moderada a grave. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas electrónicas, Valtermid y Farmatools®. Para el tratamiento de los datos se utilizó Microsoft Excel.

Las variables recogidas fueron: sexo, edad, presencia y tipo de RA (cualquier tipo de efecto adverso (EA) documentado en la historia clínica durante el periodo del estudio), retirada o reducción de dosis por RA, fecha de inicio y tiempo en tratamiento.

#### 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se estudiaron un total de 19 pacientes, de los cuales el 52,63% eran mujeres y el 47,37% eran hombres, con una mediana de edad de 28 años. Entre ellos estaba incluido un paciente de 14 años que fue seleccionado para comenzar el tratamiento con upadacitinib ya que está indicado en pacientes >12 años y cumple los demás requisitos. El paciente 11 fue excluido del estudio debido a que ha comenzado recientemente con el fármaco y no se ha realizado seguimiento.

Todos los pacientes:

- Padecen DA moderada a grave.
- Han sido tratados previamente con ciclosporina sin éxito.
- Presentan valores de EASI  $\geq$  21, PGA/IGA  $\geq$  3 y BSA  $\geq$  10%.

Los efectos adversos (EA) que se produjeron fueron:

- Náuseas: 16,67%.
- Molestias gástricas: 22,22%.
- Aumento de infecciones: 5,56%.
- Aumento de CK: 16,67%.
- Aumento de colesterol: 33,33%.
- Aumento de triglicéridos: 5,56%.
- Aumento de peso: 5,56%.
- Neutropenia: 44,44%.
- Linfopenia: 16,67%.
- Anemia: 11,11%.

El 88,89% de los pacientes presentaron EA derivados del tratamiento con iJAK. Al 33,33% se le retiró el medicamento y al 11,11% se le redujo la dosis, en ambos casos por las RA observadas. Sin embargo, el 55,56% continuó ya que las RA fueron leves o se tomaron otras medidas farmacológicas.

Del total de pacientes, el 31,58% está en tratamiento con abrocitinib, el 26,32% con baricitinib y el 42,10% restante con upadacitinib.

TABLA 2. Pacientes del estudio.

FÁRMACO	PACIENTE	SEXO	EDAD	FECHA DE INICIO	EFEKTOS ADVERSOS	FECHA DE FIN
Abrocitinib	Paciente 1	Mujer	28	20/09/23	SI	Continúa
Abrocitinib	Paciente 2	Mujer	52	01/12/23	SI	Continúa
Abrocitinib	Paciente 3	Hombre	56	29/12/23	SI	Continúa
Abrocitinib	Paciente 4	Mujer	22	25/09/24	NO	Continúa
Abrocitinib	Paciente 5	Hombre	43	08/05/24	SI	05/06/24
Abrocitinib	Paciente 6	Mujer	27	25/11/24	SI	09/01/25

FÁRMACO	PACIENTE	SEXO	EDAD	FECHA DE INICIO	EFFECTOS ADVERSOS	FECHA DE FIN
Baricitinib	Paciente 7	Mujer	25	23/06/22	SI	30/09/22
Baricitinib	Paciente 8	Mujer	28	20/07/22	SI	14/06/23
Baricitinib	Paciente 9	Mujer	31	28/10/22	SI	20/03/24
Baricitinib	Paciente 10	Hombre	32	06/07/23	NO	Continúa
Baricitinib	Paciente 11	Mujer	30	08/10/24	Excluido	Excluido
Upadacitinib	Paciente 12	Mujer	19	25/05/22	SI	Continúa
Upadacitinib	Paciente 13	Hombre	35	24/07/23	SI	09/07/24
Upadacitinib	Paciente 14	Hombre	28	27/09/23	SI	Continúa
Upadacitinib	Paciente 15	Hombre	22	11/03/24	SI	Continúa
Upadacitinib	Paciente 16	Mujer	14	29/04/24	SI	Continúa
Upadacitinib	Paciente 17	Hombre	44	27/05/24	SI	Continúa
Upadacitinib	Paciente 18	Hombre	25	13/06/24	SI	Continúa
Upadacitinib	Paciente 19	Hombre	30	22/04/24	SI	Continúa

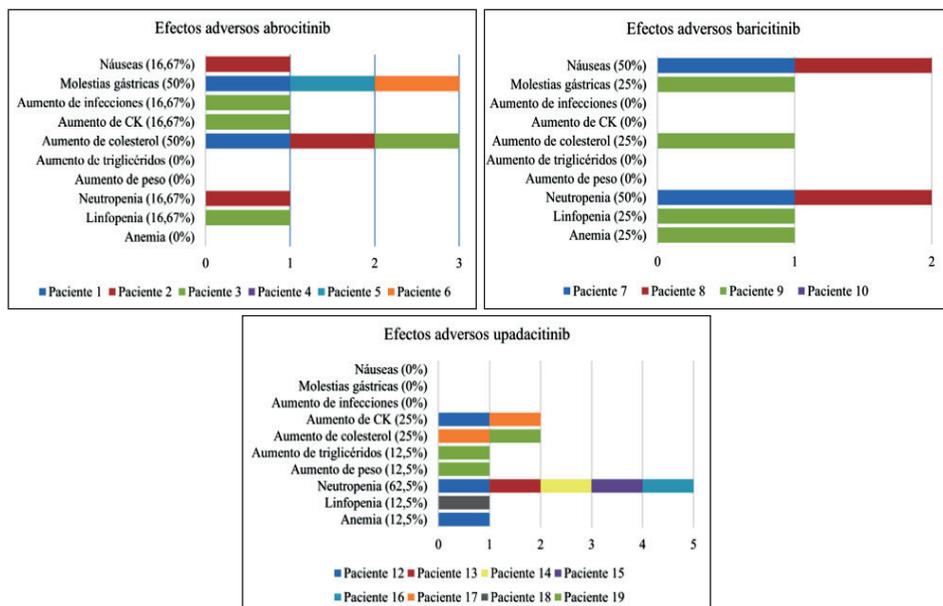


FIGURA 1. Efectos adversos producidos por los inhibidores de la JAK en pacientes con DA moderada a grave del Hospital Universitario de Cáceres.

### *Abrocitinib*

De los pacientes tratados con abrocitinib, el 83,33% presentaron EA. Un paciente presentó molestias gástricas y un ligero aumento de colesterol, sin embargo, continuó con el tratamiento ya que los EA eran leves y tolerados.

Otro paciente presentó náuseas, un ligero aumento del colesterol y neutropenia, tampoco se le retiró la medicación porque desaparecieron las náuseas y las otras RA no fueron significativas.

Al paciente con aumento de colesterol más marcado se le recetó una estatina y no se le suspendió el fármaco, además presentó un aumento de CK, linfopenia e infección de orina por lo que detuvo el tratamiento durante un tiempo, luego lo reinició.

El paciente sin RA sigue con su tratamiento. Por tanto, un 66,67% siguen tomando el fármaco.

Finalmente, los dos pacientes con molestias gástricas más graves sí suspendieron abrocitinib.

### *Baricitinib*

El 75% de los pacientes presentaron EA. Dos pacientes presentaron náuseas y neutropenia y en ambos se retiró el fármaco.

Otro paciente presentó molestias gástricas y, además se observó un aumento de la calprotectina fecal que indica una inflamación intestinal. Además, presentó aumento de colesterol, linfopenia y anemia. Se retiró el fármaco ya que al presentar molestias gástricas se bajaba la dosis lo que provocaba disminución de las RA, pero también disminución de la eficacia, por lo que se decidió cambiar a otro tratamiento sistémico con diferente mecanismo de acción.

El 25% de los pacientes restantes, es decir, un paciente no presentó EA. Este padece DA y alopecia areata y se beneficia para ambas patologías. Es el único que continúa con baricitinib.

### *Upadacitinib*

El 100% de los pacientes tratados con upadacitinib presentaron EA. Las RA observadas fueron leves y no obligaron a suspender el tratamiento en ningún caso. Solo se retiró el fármaco en un paciente que no era adherente y se sustituyó por un biológico que no precisa administración diaria.

Dos pacientes presentaron aumento de colesterol y triglicéridos y la medida que se tomó en ambos fue la reducción de la dosis.

## 5. CONCLUSIONES

Los iJAK han demostrado un perfil de seguridad aceptable en los pacientes de nuestro estudio. No se ha detectado ninguna RA importante como fenómenos tromboembólicos o eventos cardiovasculares mayores.

Los pacientes en tratamiento con abrocitinib, a pesar de presentar diversas RA no suspendieron el tratamiento, solo en casos graves (33,33%). Baricitinib por el contrario, se retiró en todos los pacientes en los que produjo EA (75%). Por último, upadacitinib es el fármaco que produce EA más leves y, por tanto, solo es retirado en un caso y no por problemas de seguridad (12,5%).

En general, nuestros datos son equiparables a los de los ensayos clínicos, a excepción de las infecciones. Pero hay que tener en cuenta dos grandes limitaciones del estudio: pequeño tamaño muestral y que, para la recogida de información relativa a la seguridad, solo se tuvieron en cuenta las RA expresadas por los pacientes y que estaban documentadas en la historia clínica electrónica.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [Internet]. Nota de Seguridad. Inhibidores de la quinasa Janus para enfermedades inflamatorias crónicas: recomendaciones para minimizar los riesgos de reacciones adversas graves. 2022 [citado 15 Ene 2025]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2022/docs/NI\\_MUH\\_FV\\_08\\_2022-Janus.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2022/docs/NI_MUH_FV_08_2022-Janus.pdf)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA CIBINQO 200 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. 2024. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211593014/FT\\_1211593014.htm l#5](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1211593014/FT_1211593014.htm l#5)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA OLUMIANT 4 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. 2025. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1161170010/FT\\_1161170010.htm l#5](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1161170010/FT_1161170010.htm l#5)
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA RINVOQ 15 MG COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA. 2025. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191404001/FT\\_1191404001.htm l#5](https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191404001/FT_1191404001.htm l#5)
- Armario-Hita JC, Galán-Gutiérrez M, Carrascosa-Carrillo JM. Dermatitis atópica. Rev. Más dermatología. 2021; (34):5–13. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7862251>
- Campus Sanofi. sanofi.com [Internet]. Calculadora Easi-Scorad Dermatitis Atópica y Prurigo Nodular. 2023 [citado 29 Oct 2024]. Disponible en: <https://pro.campus.sanofi/es/dermatitis-atopica/herramientas/calculadoraeasi-scorad>
- FARMAKOTERAPIA INFORMATIOA INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA (INFAC). Dermatitis atópica: actualización. 2023; 31(3). Disponible

- en: [https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime\\_infac\\_2023/es\\_def/adjuntos/INFAC\\_Vol\\_31\\_3\\_dermatitis-atopica.pdf](https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2023/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_31_3_dermatitis-atopica.pdf)
- Leyva MA, Rodríguez Y, Rodríguez R, Mejía SM, Luyo LL. Dermatitis atópica: fisiopatología y sus implicaciones clínicas. *Rev. CCM*. 2020; 24(1). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/correo/ccm-2020/ccm201q.pdf>
- Munera-Campos M, Carrascosa JM. Inhibidores de JAK en dermatitis atópica, nuevas perspectivas. *Rev. Actas Dermo-Sifiliogr*. 2023; 114:680-707. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-pdf-S000173102300323X>
- Munera-Campos M, Carrascosa JM. Innovación en dermatitis atópica: de la patogenia a la terapéutica. *Rev. Actas Dermo-Sifiliogr*. 2020; 111(3):205–21. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0001731019303898>
- Sendagorta E, de Lucas R. Tratamiento de la dermatitis atópica. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2009; 11(15). Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S113976322009000300004](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113976322009000300004)
- Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. sefh.es [Internet]. Guía de práctica farmacéutica en dermatitis atópica. 2023 [citado 29 Oct 2024]. Disponible en: [https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/dermatitis\\_atopica/guiaDA\\_.pdf?ts=20230628145231](https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/dermatitis_atopica/guiaDA_.pdf?ts=20230628145231)