

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9776>

# ¿Qué son los inhibidores de JAK-STAT? Un tratamiento prometedor contra el vitíligo

## *What are JAK-STAT inhibitors? A promising treatment of vitiligo.*

Marielva Castro González,<sup>1</sup> Abraham Benjamín Alfaro Sánchez,<sup>2</sup> Rebeca del Consuelo Rodríguez Cabral,<sup>3</sup> Esperanza Catalina Welsh Hernández,<sup>4</sup> Rogelio Ramón Pérez Rodríguez<sup>5</sup>

### Resumen

**ANTECEDENTES:** El vitíligo es una enfermedad autoinmunitaria despigmentante crónica en la que existe pérdida selectiva de melanocitos. Es la enfermedad despigmentante más frecuente y su importancia radica en la alteración en la calidad de vida que puede causar. Los fármacos inhibidores de JAK-STAT estudiados para el tratamiento del vitíligo son ruxolitinib y tofacitinib.

**OBJETIVO:** Realizar una revisión narrativa de la administración actual de los inhibidores de JAK para el tratamiento del vitíligo.

**METODOLOGÍA:** Se hizo una búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO y Google Académico, las palabras utilizadas fueron "JAK inhibitors" AND "vitiligo" AND "ruxolitinib" AND "tofacitinib", de septiembre de 2021 a enero de 2023.

**RESULTADOS:** El ruxolitinib es un inhibidor de JAK1 y 2 originalmente desarrollado para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, mientras que el tofacitinib es un inhibidor de JAK1 y 3 inicialmente aprobado para el tratamiento de la artritis reumatoide; con ambos medicamentos se ha observado repigmentación importante en pacientes que padecen vitíligo. Entre los efectos adversos del ruxolitinib destacan infecciones respiratorias, hematomas, infecciones urinarias, anemia y trombocitopenia. Su administración tópica puede dar lugar a irritación local y a reacciones acneiformes. De los efectos adversos del tofacitinib destacan las infecciones oportunistas, cefalea, hipertensión, dislipidemia, neutropenia y aumento de la creatinina sérica. El tratamiento concomitante con fototerapia ha mostrado potenciar sus efectos con mejores resultados.

**CONCLUSIONES:** Los resultados de los estudios actuales con estos medicamentos para el tratamiento del vitíligo son prometedores, por lo que representan una alternativa para los pacientes que hayan sido resistentes a otros tratamientos.

**PALABRAS CLAVE:** Vitíligo; inhibidores JAK; ruxolitinib; tofacitinib.

### Abstract

**BACKGROUND:** Vitiligo is a chronic depigmenting autoimmune disease, in which there is selective loss of melanocytes. It is considered the most common depigmentation disease, and its importance lies in the alteration in quality of life that it can cause. There are two JAK-STAT inhibitor drugs studied for the treatment of vitiligo: ruxolitinib and tofacitinib.

**OBJECTIVE:** To conduct a narrative review of the current use of JAK inhibitors for the treatment of vitiligo.

<sup>1</sup> Médico residente de Dermatología y Cirugía dermatológica.

<sup>2</sup> Jefe del Servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Profesor adjunto del Servicio de Dermatología.

Clínica Hospital A Constitución, ISSSTE, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>4</sup> Dermatóloga, práctica privada. Centro de Especialidades Médicas, Monterrey, Nuevo León, México.

<sup>5</sup> Reumatólogo, práctica privada. Hospital Ángeles San Luis, San Luis Potosí, México.

**Recibido:** enero 2023

**Aceptado:** abril 2023

### Correspondencia

Rogelio Ramón Pérez Rodríguez

rogelio.pro@gmail.com

Esperanza Catalina Welsh Hernández

esperanzaw@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Castro-González M, Alfaro-Sánchez AB, Rodríguez-Cabral RC, Welsh-Hernández EC, Pérez-Rodríguez RR. ¿Qué son los inhibidores de JAK-STAT? Un tratamiento prometedor contra el vitíligo. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 333-343.

**METHODOLOGY:** The bibliography search was carried out in PubMed, Scielo and Google Scholar, the words used were "JAK inhibitors" AND "vitiligo" AND "ruxolitinib" AND "tofacitinib" from September 2021 to January 2023.

**RESULTS:** Ruxolitinib is a JAK1 and 2 inhibitor originally developed for the treatment of myeloproliferative neoplasms, while tofacitinib is a JAK1 and 3 inhibitor initially approved for the treatment of rheumatoid arthritis; important repigmentation has been observed with both drugs in patients suffering from vitiligo. Among the adverse effects of ruxolitinib, respiratory infections, hematomas, urinary infections, anemia and thrombocytopenia stand out. Its topical administration can lead to local irritation and acneiform reactions. The adverse effects of tofacitinib include opportunistic infections, headache, hypertension, dyslipidemia, neutropenia, and increased serum creatinine. Concomitant management with phototherapy has been shown to enhance its effects, giving better results.

**CONCLUSIONS:** The results of current studies on the use of these medications for the treatment of vitiligo are promising, representing an alternative for those patients who have been resistant to other therapies.

**KEYWORDS:** Vitiligo; JAK inhibitors; Ruxolitinib; Tofacitinib.

## ANTECEDENTES

El vitiligo es una enfermedad autoinmunitaria, despigmentante, crónica y adquirida, en la que existe pérdida selectiva de melanocitos; esta enfermedad puede afectar la piel, el cabello y las mucosas.<sup>1,2</sup>

Es la enfermedad despigmentante más frecuente, con prevalencia del 0.5 al 2% de los individuos en todo el mundo; puede aparecer a cualquier edad, aunque la mayoría inicia con síntomas antes de los 20 años, y no tiene predilección por sexo.<sup>2,3</sup> México está entre los países con mayor incidencia de esta enfermedad (2.6-4%), tan solo precedido por India.<sup>4</sup>

Está demostrado en la bibliografía que el vitiligo no se trata únicamente de un problema cosmético, sino que representa un padecimiento de origen autoinmunitario con múltiples enfermedades asociadas; se ha demostrado que repercute

negativamente en la calidad de vida y en la economía de quienes la padecen.<sup>5,6,7</sup>

Se ha utilizado el índice de calidad de vida en Dermatología (DLQI, *Dermatology Life Quality Index*) para medir el efecto de esta enfermedad y se ha comparado con el efecto que generan enfermedades como la psoriasis.<sup>7</sup>

Existen ciertas características que se han asociado con el deterioro en la calidad de vida, por ejemplo, afectación en áreas expuestas, así como en pacientes con fototipos cutáneos oscuros en comparación con fototipos claros,<sup>6</sup> lo que posiblemente se relacione con la visibilidad de las lesiones.

Se han descrito diversas modalidades de tratamiento contra esta enfermedad, desde las formas tópicas en las que destacan los corticosteroides, como clobetasol o mometasona, y los inhibidores de la calcineurina, como pimecrolimus

y tacrolimus. Además, se ha estudiado la administración sistémica de corticosteroides y otros inmunosupresores e inmunorreguladores; destacan también la fotoquimioterapia con psoraleno más radiación UVA (PUVA), la radiación UVB de banda estrecha (NBUVB) y la cirugía.<sup>8-11</sup>

Otra modalidad novedosa es la técnica de microagujas asociada con alguna de las anteriores.<sup>12</sup> A pesar de contar con un amplio arsenal terapéutico, una cantidad importante de pacientes deben suspender su tratamiento o no tienen acceso a éste por múltiples factores, como falta de respuesta terapéutica, efectos adversos, falta de disponibilidad o de recursos económicos.

Uno de los contribuyentes a la patogenia de múltiples dermatosis de carácter inflamatorio y autoinmunitario es la vía de señalización del transductor y activador de la transcripción de la cinasa Janus (JAK-STAT). Hace poco se reportó la administración de inhibidores de JAK (JAKi) de manera exitosa para el tratamiento de distintas dermatosis, como alopecia areata, dermatitis atópica, así como vitiligo; actualmente continúan estudios de seguridad y eficacia.<sup>13</sup>

Los JAKi que son estudiados para el tratamiento del vitiligo son ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 y 2, y tofacitinib, inhibidor de JAK1 y JAK3, con resultados prometedores.<sup>14,15,16</sup>

El objetivo de este trabajo fue realizar una revisión narrativa de la administración actual de los inhibidores de JAK para el tratamiento del vitiligo.

## **METODOLOGÍA**

Se hizo la búsqueda bibliográfica en PubMed, SciELO y Google Académico; las palabras utilizadas fueron "JAK inhibitors" AND "vitiligo" AND "ruxolitinib" AND "tofacitinib", de septiembre de 2021 a enero de 2023.

## **RESULTADOS**

### **Vía de la cinasa Janus y vitiligo**

La vía de JAK/STAT depende de la transmisión de señales hacia el núcleo a través de un receptor transmembrana. Las proteínas JAK son cinasas intracelulares de tirosina (dominio catalítico) que fosforilan receptores específicos intracelulares y median la señalización a través de los receptores tipo 1 y 2 de citocinas.

Se conocen 4 tipos: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2, mismas que son inhibidas en el dominio catalítico por los distintos JAKi, excepto por el deucravacitinib. JAK1 es importante para la señalización de receptores activados por la IL-6, IL-10, IL-11, IL-19, IL-20, IL-22, interferón (IFN) alfa, IFN beta, IFN gamma.

JAK1 puede formar heterodímeros con cualquiera de los otros miembros de la familia; JAK2 es importante para receptores de hormonas-citocinas como eritropoyetina, trombopoyetina, hormona de crecimiento, factor estimulante de colonias de granulocitos (GM-CSF), IL-3 e IL-5. JAK2 puede hacer dímeros con JAK1, TYK2 o JAK2 dependiendo del receptor al que esté asociado.

JAK3 principalmente se expresa en células hematopoyéticas y es decisiva para la señalización de la cadena gamma de los receptores de IL-2, IL4, IL-7, IL-15 e IL21, que son fundamentales para la activación, función y proliferación. TYK2 facilita la señalización para IL-12, IL-23 e IFN tipo 1; TYK2 forma dímeros con JAK1 o JAK2 para facilitar su señalización. Las proteínas STAT de las que se conocen 7 tipos (STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6) son fosforiladas y activadas por las JAK, lo que provoca cambios estructurales que les permiten adoptar homo-heterodímeros que en su vía canónica estos dímeros son traslocados al núcleo para unirse a secuencias específicas en el ADN

e inducir transcripción de sus genes, en su mayor parte genes inflamatorios.<sup>17-22</sup>

En la patogenia del vitíligo está implicada una reacción de citotoxicidad mediada por las células T CD8+, específicas del antígeno de melanocito activadas, las cuales infiltran las áreas perilesionales de piel afectada por esta enfermedad. Se ha demostrado que por este mecanismo ocurre una apoptosis de melanocitos y queratinocitos suprabasales, que es específica para melanocitos y sin ellos no ocurre dicha reacción citotóxica.<sup>23</sup>

IFN- $\gamma$  media el reclutamiento de células T CD8+ a través del ligando de quimiocina del motivo C-X-C (CXCL) 9 y 10 de quimiocinas inducidas por IFN- $\gamma$ , vía de señalización regulada por JAK1 y 2. La despigmentación en el vitíligo está acompañada de la acumulación de células TCD8, pérdida de transcripción de tirosinasa y producción local de IFN- $\gamma$ , es así como la neutralización de este IFN- $\gamma$  previene la acumulación de T CD8 y, por ende, la despigmentación.<sup>15,24,25</sup>

Otra quimiocina que interviene en la patogenia de esta enfermedad es CXCL10, que es inducida por IFN- $\gamma$ , esta quimiocina está elevada en suero de los pacientes con vitíligo.<sup>26</sup>

### Ruxolitinib

Este fármaco fue desarrollado originalmente para el tratamiento de neoplasias mieloproliferativas, con administración oral. Anteriormente se conocía como INCB018424 o INC424, su nombre químico es (R)-3-(4-(7H-pirrólo [2,3-d] pirimidin-4-il)-1H-pirazol-1-il)-3-ciclopentilpropanonitrilo fosfato.<sup>27</sup>

Se trata de un JAKi 1 y 2 que se metaboliza principalmente por las enzimas CYP3A4 y CYP2C9 del citocromo P450 (CYP), seguido de contribuciones de otras enzimas CYP hepáticas.<sup>28</sup>

La administración de ruxolitinib no se limita al tratamiento del vitíligo y en el área de la Dermatología destaca su función como tratamiento contra la alopecia areata, que comparte patogenia similar en la que el IFN- $\gamma$  y células T CD8+ están implicados.

Existe el reporte en la bibliografía de un hombre de 35 años que participó en un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de ruxolitinib como tratamiento contra la alopecia areata; el paciente tenía además vitíligo; inició el tratamiento con 20 mg de ruxolitinib vía oral 2 veces al día durante 20 semanas, con lo que se observó, además de crecimiento de cabello en placas alopécicas, la aparición de máculas pigmentadas en áreas previamente acrómicas por vitíligo; sin embargo, después de 12 semanas de la suspensión del fármaco el paciente tuvo regresión de áreas pigmentadas, a diferencia de crecimiento de cabello, que se mantuvo estable al seguimiento;<sup>29</sup> este reporte dio entrada al ruxolitinib como una herramienta para combatir al vitíligo.

Se publicó el ensayo fase 2 de la administración de ruxolitinib en crema como tratamiento del vitíligo; este estudio se llevó a cabo de junio de 2017 a marzo de 2018, en él se incluyeron 157 pacientes que se distribuyeron al azar en 5 grupos: los que recibieron placebo, ruxolitinib 0.15% una vez al día, ruxolitinib 0.5% una vez al día, ruxolitinib 1.5% una vez al día y ruxolitinib 1.5% dos veces al día. Se observó repigmentación significativa a la semana 52 de tratamiento; entre los eventos adversos el más común fue prurito en el sitio de aplicación, además de reacciones acneiformes; sin embargo, estos efectos ocurrieron en el grupo control y en los grupos de tratamiento. Cuatro pacientes mostraron eventos adversos graves en los grupos de tratamiento (hematoma subdural, convulsión, oclusión coronaria, acalasia esofágica); sin embargo, no se comprobó que el fármaco hubiera sido el agente causal.<sup>15</sup>

De manera reciente se publicaron dos ensayos controlados, doble ciego, de fase 3 con ruxolitinib crema al 1.5% en pacientes con vitiligo de Estados Unidos y Europa, con resultados favorables. En éste se incluyeron 674 pacientes, en los que se observó respuesta F-VASI75 a la semana 24 en un 29.8 y 30.9% de los participantes en el grupo de ruxolitinib comparado con el 7.4 y 11.4% del grupo control; entre los eventos adversos destacaron acné y prurito en el sitio de aplicación.<sup>30</sup>

### Tofacitinib

Este JAKi1 y 3 fue aprobado en Estados Unidos por la FDA en 2012 para el tratamiento de la artritis reumatoide moderada a severa. La dosis indicada para el tratamiento de esa enfermedad reumatológica es de 5 mg vía oral dos veces al día, con esto alcanza una biodisponibilidad del 74%. Su concentración máxima en plasma se alcanza entre 0.5 y 1 hora. Tiene una vida media de eliminación de aproximadamente 3 horas. Un 40% se une a proteínas, con aclaramiento de 22 a 24 L/hora. Predomina el metabolismo hepático con 70% del aclaramiento del fármaco, a través del citocromo P450 (CYP) 3A4 y CYP2C19 y la eliminación renal representa el 30%.<sup>31-34</sup>

En 2015 se reportó el caso de una paciente de la sexta década de la vida con afección por vitiligo en el tronco, la frente y las extremidades, que fue resistente al tratamiento tópico con esteroides e inhibidores de calcineurina, además de fototerapia, en quien se inició citrato de tofacitinib por vía oral a dosis de 5 mg cada 48 horas, con posterior aumento de la dosis a 5 mg al día. Al cabo de 2 meses se observó repigmentación importante en la paciente, sin efectos adversos aparentes.<sup>35</sup> Este reporte abrió paso al estudio del fármaco como tratamiento contra esta enfermedad.

Al igual que el fármaco descrito, ruxolitinib, el tofacitinib ha demostrado ser útil no sólo en el vitiligo, sino en otros padecimientos derma-

tológicos y no dermatológicos, entre los que destacan la alopecia areata y la dermatitis atópica.<sup>36</sup> Sin embargo, el estudio de su seguridad y eficacia en esas afecciones continúa en proceso y ha resultado prometedor.

Se ha descrito la necesidad de añadir a la terapia con este JAKi1/3 exposición a la luz solar o fototerapia-NBUVB a dosis baja para conseguir la repigmentación; se ha propuesto como explicación que el fármaco logra suprimir las células T (autoinmunidad), pero la exposición a la luz es necesaria para la estimulación de la regeneración de melanocitos. La monoterapia con tofacitinib parece ser suficiente para el mantenimiento de la pigmentación; sin embargo, hacen falta estudios controlados a largo plazo para corroborar esta teoría.<sup>37</sup>

Hay publicados diversos reportes de caso de la administración concomitante de fototerapia para alcanzar alivio significativo de las lesiones en pacientes con vitiligo; con respecto a lo mencionado, destaca el caso de una paciente de 40 años quien inició tratamiento con tofacitinib por vía oral para tratar su artritis reumatoide concomitante, quien obtuvo repigmentación a pesar de negar fototerapia o exposición solar, incluso se menciona que la paciente usaba fotoprotección intensa y negó exposición a radiación solar, lo que representa un hallazgo controvertido.<sup>38,39,40</sup>

### Efectos adversos

Se han descrito diversos efectos adversos de ruxolitinib, en su mayor parte leves; la aplicación tópica del fármaco se ha asociado con irritación local y reacciones acneiformes. La administración sistémica puede relacionarse con infecciones respiratorias superiores, aumento de peso, exacerbación de acné, hematomas, fatiga, infecciones de vías urinarias y furúnculos.

Las infecciones que se han descrito con mayor frecuencia asociadas con la administración de

este fármaco por vía oral son: herpes zoster, bronquitis e infecciones de vías urinarias; además de esto existen reportes de enfermedad por tuberculosis y reactivación de hepatitis B. El evento adverso más común descrito de su administración para tratar enfermedades hematológicas fue anemia y trombocitopenia, por lo que se recomienda practicar biometría hemática completa cada 15 días o mensualmente durante los primeros 2 a 3 meses de tratamiento, con ajuste de dosis basado en el examen clínico y estudios de laboratorios de cada paciente.<sup>41,42,43</sup>

En el ensayo clínico controlado fase 2 de ruxolitinib tópico la frecuencia de eventos adversos fue similar en el grupo control y en los grupos que recibieron ruxolitinib en crema a diferentes concentraciones, similares a los mencionados: acné, infecciones respiratorias superiores, infecciones de vías urinarias, prurito, cefalea, entre otros.

En cuanto a alteraciones en exámenes de laboratorio, se observaron cambios transitorios en las concentraciones de hemoglobina (HB) y plaquetas (PLT), sin salir de rangos de normalidad; a la semana 52 del estudio se observaron concentraciones de HB y PLT similares a las del inicio del mismo.<sup>15</sup> Estas alteraciones de laboratorio (anemia, trombocitopenia) se han descrito con la administración de este fármaco para otros fines.<sup>42</sup> No se cuenta con contraindicaciones establecidas; sin embargo, se aconseja ajuste de dosis en caso de enfermedad hepática o renal y está clasificado como categoría C del embarazo.<sup>44</sup>

Otro dato relevante es el reporte de eventos tromboembólicos con la administración de JAKi, al respecto se estudió ruxolitinib junto con otros JAKi por medio de la base de datos del sistema de notificación de eventos adversos (FAERS) de la FDA de Estados Unidos; se encontró significativamente elevada la tasa de informe de trombosis de la vena porta y trombosis en general con este fármaco.<sup>45,46,47</sup>

Entre los eventos adversos más comunes de tofacitinib están las infecciones oportunistas, diarrea, cefalea e hipertensión. Este fármaco puede ocasionar, además, dislipidemia, neutropenia, linfopenia, anemia, hepatitis y aumento de creatinina, por lo que se recomienda la vigilancia de lípidos, biometría hemática completa y pruebas de función hepática durante su administración.

También está contraindicado en pacientes que hayan reportado hipersensibilidad al mismo o a sus componentes, pacientes con enfermedad hepática severa, así como en embarazadas y durante la lactancia. Estos datos se obtuvieron de la administración oral del fármaco y con indicación diferente al vitíligo; aún hacen falta estudios prospectivos controlados que evalúen la eficacia y la seguridad en esta enfermedad.<sup>48,49</sup> **Cuadro 1**

**Interacciones farmacológicas y ajuste de dosis**

Resulta indispensable que, como médicos prescriptores de medicamentos, conozcamos

**Cuadro 1.** Efectos adversos de los inhibidores JAK

|                         | Ruxolitinib   | Tofacitinib  |
|-------------------------|---|--|
| Vía oral                | Infecciones respiratorias superiores<br>Aumento de peso<br>Acné<br>Hematomas<br>Fatiga<br>Infecciones de vías urinarias<br>Furúnculos | Infecciones oportunistas<br>Cefalea<br>Hipertensión  |
| Vía tópica              | Irritación local<br>Acné  | -  |
| Exámenes de laboratorio | Anemia<br>Trombocitopenia   | Dislipidemia<br>Neutropenia<br>Linfopenia<br>Anemia<br>Alteración en las pruebas de función hepática<br>Aumento de creatinina sérica |

los fármacos que pueden alterar el metabolismo de lo que administramos. Ambos fármacos descritos en esta revisión tienen metabolismo principalmente hepático, de lo que destaca la participación del citocromo P450 enzima CYP3A4 y CYP2C9.<sup>50,51,52</sup>

Se sugiere precaución al administrar fluconazol en pacientes que reciben ruxolitinib por vía oral y cuando se administran de forma combinada debe ajustarse la dosis.<sup>50</sup> En pacientes con insuficiencia renal o hepática también se sugiere ajuste de dosis al estar en tratamiento con tofacitinib o ruxolitinib.<sup>44,45</sup>

A continuación, se hace referencia a algunos fármacos que interactúan con JAKi al inhibir la enzima CYP3A4.<sup>53</sup> **Cuadro 2**

**Asociación con fototerapia**

La fototerapia data de hace más de 3000 años, cuando Egipto e India fueron precursores en el uso de esta terapia contra el vitiligo, con aplicación e ingestión de extractos de plantas como *Psoralea corylifolia* en India y *Ammi majus* en Egipto.<sup>54</sup>

La fotoquimioterapia con PUVA, usada por vez primera en 1948, es un tratamiento efectivo, aunque con el riesgo de causar carcinomas cutáneos, como carcinoma espinocelular o melanoma maligno, por lo que NBUVB reemplazó a PUVA, y se convirtió en el tratamiento de elección con mayor seguridad y eficacia. Westerhof y Nieuweboer-Krobotova comenzaron a usarla en 1997.<sup>10,54,55,56</sup>

**Cuadro 2.** Fármacos que interactúan con inhibidores JAK

| Fuerte inhibición de CYP3A4 | Inhibición moderada de CYP3A4 |
|-----------------------------|-------------------------------|
| Claritromicina              | Fluconazol                    |
| Clotrimazol                 | Sertralina                    |
| Loperamida                  | Venlafaxina                   |
| Buprenorfina-naloxona       | Paroxetina                    |
|                             | Lovastatina                   |

Se recomienda el inicio temprano de la fototerapia en el vitiligo activo para detener la progresión de la enfermedad y en el vitiligo estable para mantenimiento.<sup>10</sup>

Nada y colaboradores publicaron un estudio en 2017 cuyo objetivo era medir las concentraciones de JAK1 mediante Western Blot en pacientes con vitiligo y psoriasis, antes y después del tratamiento con NBUVB; incluyeron un grupo de pacientes control, encontraron que las concentraciones de JAK1 eran significativamente más altas en pacientes con vitiligo que en el grupo control; además, después de 36 sesiones con NBUVB hubo una disminución estadísticamente significativa de JAK1 en estos pacientes.<sup>57</sup> Estos hallazgos apoyan la utilidad de terapias dirigidas con JAKi para el tratamiento del vitiligo.

Algunos reportes muestran el beneficio de la terapia tópica y oral con JAKi en la pigmentación de pacientes con vitiligo; se ha observado repigmentación específica en áreas fotoexpuestas o tratadas con NBUVB en pacientes que recibieron tofacitinib.<sup>10,13,58</sup> Por tanto, el efecto de los inhibidores de JAK es aún mejor al combinarse con fototerapia como la NBUVB.<sup>59,60,61</sup>

Existen teorías que intentan explicar cómo esta combinación de modalidades (fototerapia más inhibidores de JAK) potencia los resultados terapéuticos; la terapia UVB ha mostrado causar inmunosupresión y estimulación de melanocitos, aunado a que los JAKi inhiben la inflamación y la autoinmunidad, con lo que una dosis baja de NBUVB es eficaz para estimular los melanocitos.<sup>10,60</sup>

Por mencionar algunos ejemplos, está descrita la administración exitosa de esta combinación con tofacitinib a dosis de 5 mg vía oral al día asociado con NBUVB dos a tres veces por semana, con inicio de mejoría a partir de los 3 meses de tratamiento.<sup>38</sup> También se reportó una serie de

casos en la que se prescribió el mismo fármaco, pero por vía tópica al 2% dos veces al día en conjunto con NBUVB tres veces por semana durante un periodo de 3 meses aproximadamente, con excelentes resultados.<sup>62</sup> Los resultados del tofacitinib por vía oral son similares, en los que la aplicación de éste se ve beneficiada al sumarse NBUVB o exposición solar.<sup>37</sup>

Este tratamiento también ha mostrado ser útil en niños: existe el reporte de un niño de 4 años con daño facial por vitiligo en quien hubo nula respuesta a esteroides tópicos, por lo que se decidió iniciar con tofacitinib en crema al 2% dos veces al día y NBUVB tres veces a la semana; el inicio de la mejoría se observó en un lapso de 4 semanas, alcanzando repigmentación completa en 6 meses y sin efectos adversos.<sup>63</sup>

## CONCLUSIONES

Aunque los JAKi aún están en estudio para el tratamiento del vitiligo, los resultados observados han sido alentadores; se considera una terapia útil en los pacientes que no han respondido a otras formas de tratamiento.

Son dos los fármacos JAKi que se han prescrito con esta finalidad: ruxolitinib, un inhibidor de JAK1 y 2, y tofacitinib, inhibidor de JAK1 y 3, que están disponibles para su administración oral y tópica.

Destacan los excelentes resultados que se han observado cuando se administran de manera concomitante con fototerapia.

La administración local (tópica) resulta en menos efectos adversos, o al menos éstos se consideran de menor gravedad, y con excelentes resultados, aunque hacen falta estudios controlados que comparen tales vías de administración.

## REFERENCIAS

1. Picardo M, Dell'Anna ML, Ezzedine K, Hamzavi I, et al. Vitiligo. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15011. doi:10.1038/nrdp.2015.11
2. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: A review. *Dermatology* 2020; 236 (6): 571-592. doi:10.1159/000506103
3. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: An update on pathophysiology and treatment options. *Am J Clin Dermatol* 2017; 18 (6): 733-744. doi:10.1007/s40257-017-0298-5
4. Sehgal VN, Srivastava G. Vitiligo: compendium of clinico-epidemiological features. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73 (3): 149-156. doi:10.4103/0378-6323.32708
5. Ezzedine K, Sheth V, Rodrigues M, Eleftheriadou V, et al. Vitiligo is not a cosmetic disease. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5): 883-885. doi:10.1016/j.jaad.2015.07.039
6. Amer AA, Gao XH. Quality of life in patients with vitiligo: an analysis of the dermatology life quality index outcome over the past two decades. *Int J Dermatol* 2016; 55 (6): 608-614. doi:10.1111/ijd.13198
7. Radtke MA, Schäfer I, Gajur A, Langenbruch A, et al. Willingness-to-pay and quality of life in patients with vitiligo. *Br J Dermatol* 2009; 161 (1): 134-139. doi:10.1111/j.1365-2133.2009.09091.x
8. Taieb A, Alomar A, Böhm M, Dell'anna ML, et al. Guidelines for the management of vitiligo: the European Dermatology Forum consensus. *Br J Dermatol* 2013; 168 (1): 5-19. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11197.x
9. Roohaninasab M, Mansouri P, Seirafianpour F, Naeini AJ, et al. Therapeutic options and hot topics in vitiligo with special focus on pediatrics' vitiligo: A comprehensive review study. *Dermatol Ther* 2021; 34 (1): e14550. doi:10.1111/dth.14550
10. Zubair R, Hamzavi IH. Phototherapy for vitiligo. *Dermatol Clin* 2020; 38 (1): 55-62. doi:10.1016/j.det.2019.08.005
11. Bae JM, Jung HM, Hong BY, Lee JH, et al. Phototherapy for vitiligo: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017; 153 (7): 666-674. doi:10.1001/jamadermatol.2017.0002
12. Salloum A, Bazzi N, Maalouf D, Habre M. Microneedling in vitiligo: A systematic review. *Dermatol Ther* 2020; 33 (6): e14297. doi:10.1111/dth.14297
13. Damsky W, King BA. JAK inhibitors in dermatology: The promise of a new drug class. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (4): 736-744. doi:10.1016/j.jaad.2016.12.005
14. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (10): 1110-1112. doi:10.1001/jama-dermatol.2015.1520
15. Rosmarin D, Pandya AG, Lebwohl M, Grimes P, et al. Ruxolitinib cream for treatment of vitiligo: a randomised,

- controlled, phase 2 trial. *Lancet* 2020; 396 (10244): 110-120. doi:10.1016/S0140-6736(20)30609-7
16. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (2): 370-371. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.073
  17. Ghoreschi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev* 2009; 228 (1): 273-287. doi:10.1111/j.1600-065X.2008.00754.x
  18. Reddy V, Cohen S. JAK Inhibitors: What is new? *Curr Rheumatol Rep* 2020; 22 (9): 50. doi:10.1007/s11926-020-00931-6
  19. You H, Xu D, Zhao J, Li J, et al. JAK inhibitors: Prospects in connective tissue diseases. *Clin Rev Allergy Immunol* 2020; 59 (3): 334-351. doi:10.1007/s12016-020-08786-6
  20. Villarino AV, Gadina M, O'Shea JJ, Kanno Y. SnapShot: Jak-STAT signaling II. *Cell* 2020; 181 (7): 1696-1696.e1. doi:10.1016/j.cell.2020.04.052
  21. Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol* 2017; 18 (4): 374-384. doi:10.1038/ni.3691
  22. O'Shea JJ, Schwartz DM, Villarino AV, Gadina M, et al The JAK-STAT pathway: impact on human disease and therapeutic intervention. *Annu Rev Med* 2015; 66: 311-328. doi:10.1146/annurev-med-051113-024537
  23. van den Boorn JG, Konijnenberg D, DelleMijn TA, Wietze van der Veen JP, et al. Autoimmune destruction of skin melanocytes by perilesional T cells from vitiligo patients. *J Invest Dermatol* 2009; 129 (9): 2220-2232. doi:10.1038/jid.2009.32
  24. Harris JE, Harris TH, Weninger W, Wherry EJ, et al. A mouse model of vitiligo with focused epidermal depigmentation requires IFN- $\gamma$  for autoreactive CD8<sup>+</sup> T-cell accumulation in the skin. *J Invest Dermatol* 2012; 132 (7): 1869-1876. doi:10.1038/jid.2011.463
  25. Abbas AK, Murphy KM, Sher A. Functional diversity of helper T lymphocytes. *Nature* 1996; 383 (6603): 787-793. doi:10.1038/383787a0
  26. Rashighi M, Harris JE. Interfering with the IFN- $\gamma$ /CXCL10 pathway to develop new targeted treatments for vitiligo. *Ann Transl Med* 2015; 3 (21): 343. doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.11.36
  27. Becker H, Engelhardt M, von Bubnoff N, Wäsch. Ruxolitinib. Small molecules in oncology, recent results in cancer research. *Springer* 2014; 249-257. doi:10.1007/978-3-642-54490-3\_16
  28. Umehara K, Huth F, Jin Y, Schiller H, et al. Drug-drug interaction (DDI) assessments of ruxolitinib, a dual substrate of CYP3A4 and CYP2C9, using a verified physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to support regulatory submissions. *Drug Metab Pers Ther* 2019; 34 (2): /j/dmdi.2019.34.issue-2/dmpt-2018-0042/dmpt-2018-0042.xml. doi:10.1515/dmpt-2018-0042
  29. Harris JE, Rashighi M, Nguyen N, Jabbari A, et al. Rapid skin repigmentation on oral ruxolitinib in a patient with coexistent vitiligo and alopecia areata (AA). *J Am Acad Dermatol* 2016; 74 (2): 370-371. doi:10.1016/j.jaad.2015.09.073
  30. Rosmarin D, Passeron T, Pandya AG, Grimes P, et al. Two phase 3, randomized, controlled trials of ruxolitinib cream for vitiligo. *N Engl J Med* 2022; 387 (16): 1445-1455. doi:10.1056/NEJMoa2118828
  31. Vyas D, O'Dell KM, Bandy JL, Boyce EG. Tofacitinib: The first janus kinase (JAK) inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Pharmacother* 2013; 47 (11): 1524-1531. doi:10.1177/1060028013512790
  32. Guo X, Li W, Li Q, Chen Y, et al. Tofacitinib is a mechanism-based inactivator of cytochrome P450 3A4. *Chem Res Toxicol* 2019; 32 (9):1791-1800. doi:10.1021/acs.chemrestox.9b00141
  33. Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54 (1): 46-52. doi:10.1002/jcph.178
  34. Traynor K. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. *Am J Health Syst Pharm* 2012; 69 (24): 2120. doi:10.2146/news120088
  35. Craiglow BG, King BA. Tofacitinib citrate for the treatment of vitiligo: A pathogenesis-directed therapy. *JAMA Dermatol* 2015; 151 (10): 1110-1112. doi:10.1001/jama-dermatol.2015.1520
  36. Montilla AM, Gómez-García F, Gómez-Arias PJ, Gay-Mimbrera J, et al. Scoping review on the use of drugs targeting JAK/STAT pathway in atopic dermatitis, vitiligo, and alopecia areata. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2019; 9 (4): 655-683. doi:10.1007/s13555-019-00329-y
  37. Liu LY, Strassner JP, Refat MA, Harris JE, et al. Repigmentation in vitiligo using the Janus kinase inhibitor tofacitinib may require concomitant light exposure. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77 (4): 675-682.e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.043
  38. Kim SR, Heaton H, Liu LY, King BA. Rapid repigmentation of vitiligo using tofacitinib plus low-dose, narrowband UV-B phototherapy. *JAMA Dermatol* 2018; 154 (3): 370-371. doi:10.1001/jamadermatol.2017.5778
  39. Olamiju B, Craiglow BG. Tofacitinib cream plus narrowband ultraviolet B phototherapy for segmental vitiligo in a child. *Pediatr Dermatol* 2020; 37 (4): 754-755. doi:10.1111/pde.14159
  40. Komnitski M, Komnitski A, Komnitski Junior A, Silva de Castro CC. Partial repigmentation of vitiligo with tofacitinib, without exposure to ultraviolet radiation. *An Bras Dermatol* 2020; 95 (4): 473-476. doi:10.1016/j.abd.2019.08.032
  41. Wu J, Smogorzewski J. Off-label studies on ruxolitinib in dermatology: a review. *J Dermatolog Treat* 2022; 33 (2): 606-612. doi:10.1080/09546634.2020.1773385
  42. Verstovsek S, Mesa RA, Gotlib J, Levy RS, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of ruxolitinib for myelofibrosis. *N Engl J Med* 2012; 366 (9): 799-807. doi:10.1056/NEJMoa1110557 807

43. Lussana F, Cattaneo M, Rambaldi A, Squizzato A. Ruxolitinib-associated infections: A systematic review and meta-analysis. *Am J Hematol* 2018; 93 (3): 339-347. doi:10.1002/ajh.24976
44. JAKAFI (Ruxolitinib) Label. Full prescribing information. Nov 2011. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/202192lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/202192lbl.pdf)
45. Verden A, Dimbil M, Kyle R, Overstreet B, et al. Analysis of spontaneous postmarket case reports submitted to the FDA regarding thromboembolic adverse events and JAK inhibitors. *Drug Saf* 2018; 41 (4): 357-361. doi:10.1007/s40264-017-0622-2
46. Setyawan J, Azimi N, Strand V, Yarur A, et al. Reporting of thromboembolic events with JAK inhibitors: Analysis of the FAERS database 2010-2019. *Drug Saf* 2021; 44 (8): 889-897. doi:10.1007/s40264-021-01082-y
47. Nash P, Kerschbaumer A, Dörner T, Dougados M, 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 (1): 71-87. doi:10.1136/annrheumdis-2020-218398
48. Vu M, Heyes C, Robertson SJ, Varigos GA, et al. Oral tofacitinib: a promising treatment in atopic dermatitis, alopecia areata and vitiligo. *Clin Exp Dermatol* 2017; 42 (8): 942-944. doi:10.1111/ced.13290
49. Xeljanz product monograph. Canada: Pfizer, 2015. [http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Xeljanz\\_PM\\_E.pdf](http://www.pfizer.ca/sites/g/files/g10028126/f/201511/Xeljanz_PM_E.pdf)
50. Ko Y, Malone DC, Skrepnek GH, Armstrong EP, et al. Prescribers' knowledge of and sources of information for potential drug-drug interactions: a postal survey of US prescribers. *Drug Saf* 2008; 31 (6): 525-536. doi:10.2165/00002018-200831060-00007
51. Umehara K, Huth F, Jin Y, Schiller H, et al. Drug-drug interaction (DDI) assessments of ruxolitinib, a dual substrate of CYP3A4 and CYP2C9, using a verified physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model to support regulatory submissions. *Drug Metab Pers Ther* 2019; 34 (2): /j/dmdi.2019.34.issue-2/dmpt-2018-0042/dmpt-2018-0042.xml. doi:10.1515/dmpt-2018-0042
52. Krishnaswami S, Chow V, Boy M, Wang C, et al. Pharmacokinetics of tofacitinib, a janus kinase inhibitor, in patients with impaired renal function and end-stage renal disease. *J Clin Pharmacol* 2014; 54 (1): 46-52. doi:10.1002/jcph.178
53. Walton A, Paik J, Quebe A, Kanno CL, et al. Frequency of prescription claims for drugs that may interact with janus kinase inhibitors among patients with rheumatoid arthritis in the US. *Rheumatol Ther* 2021; 8 (1): 599-607. doi:10.1007/s40744-020-00275-8
54. Pacifico A, Leone G. Photo(chemo)therapy for vitiligo. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2011; 27 (5): 261-277. doi:10.1111/j.1600-0781.2011.00606.x
55. Khanna U, Khandpur S. What is new in narrow-band ultraviolet-B therapy for vitiligo? *Indian Dermatol Online J* 2019; 10 (3): 234-243. doi:10.4103/idoj.IDOJ\_310\_18
56. Shenoi SD, Prabhu S; Indian Association of Dermatologists, Venereologists and Leprologists. Photochemotherapy (PUVA) in psoriasis and vitiligo. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2014; 80 (6): 497-504. doi:10.4103/0378-6323.144143
57. Nada HR, El Sharkawy DA, Elmasry MF, Rashed LA, et al. Expression of Janus Kinase 1 in vitiligo & psoriasis before and after narrow band UVB: a case-control study. *Arch Dermatol Res* 2018; 310 (1): 39-46. doi:10.1007/s00403-017-1792-6
58. Rothstein B, Joshipura D, Saraiya A, Abdat R, et al. Treatment of vitiligo with the topical Janus kinase inhibitor ruxolitinib. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76 (6): 1054-1060. e1. doi:10.1016/j.jaad.2017.02.049
59. Joshipura D, Plotnikova N, Goldminz A, Deverapalli S, et al. Importance of light in the treatment of vitiligo with JAK-inhibitors. *J Dermatolog Treat* 2018; 29 (1): 98-99. doi:10.1080/09546634.2017.1339013
60. Urso B. Jak-inhibitors and UV-B: Potential combined therapy for vitiligo. *Dermatol Ther* 2017; 30 (5): 10.1111/dth.12531. doi:10.1111/dth.12531
61. Phan K, Phan S, Shumack S, Gupta M. Repigmentation in vitiligo using janus kinase (JAK) inhibitors with phototherapy: systematic review and meta-analysis. *J Dermatolog Treat* 2022; 33 (1): 173-177. doi:10.1080/09546634.2020.1735615
62. 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 (2): 646-648. doi:10.1016/j.jaad.2019.04.032
63. Olamiju B, Craiglow BG. Tofacitinib cream plus narrowband ultraviolet B phototherapy for segmental vitiligo in a child. *Pediatr Dermatol* 2020; 37 (4): 754-755. doi:10.1111/pde.14159

## EVALUACIÓN

1. ¿Cuál es el mecanismo de acción del ruxolitinib para el tratamiento del vitiligo?
  - a) es un inhibidor de JAK1 y 2
  - b) es un inhibidor de JAK1 y 3
  - c) es un inhibidor de JAK2 y 3
  - d) es un inhibidor de JAK3 y 4
2. ¿Cuál es el mecanismo de acción del tofacitinib para el tratamiento del vitiligo?
  - a) es un inhibidor de JAK1 y 2

- b) es un inhibidor de JAK1 y 3
  - c) es un inhibidor de JAK2 y 3
  - d) es un inhibidor de JAK3 y 4
3. ¿Cuál de las siguientes quimioquinas, que es regulada por JAK1 y 2, media el reclutamiento de células T CD8 contribuyendo en la patogenia del vitiligo?
    - a) TNF alfa
    - b) IL-2, IL-3 e IL-5
    - c) TNF beta e IL-10
    - d) IFN- $\gamma$
  4. Además del vitiligo ¿en qué otro padecimiento dermatológico se ha evidenciado la utilidad de ruxolitinib?
    - a) dermatitis de contacto crónica
    - b) eritrodermia
    - c) dermatitis seborreica
    - d) alopecia areata
  5. Además del vitiligo ¿en qué otro padecimiento dermatológico se ha evidenciado la utilidad de tofacitinib?
    - a) dermatitis de contacto aguda y crónica
    - b) eritrodermia y necrólisis epidérmica tóxica
    - c) alopecia areata y dermatitis atópica
    - d) dermatitis seborreica y pitiriasis rosada
  6. ¿Cuáles son las infecciones que se han descrito con mayor frecuencia asociadas con la administración de ruxolitinib por vía sistémica?
    - a) herpes zoster y bronquitis
    - b) infecciones del sistema nervioso central
    - c) infecciones de aparato genital femenino
    - d) escabiasis y pediculosis
  7. ¿Cuáles de los siguientes estudios de laboratorio se recomienda practicar durante la administración de tofacitinib?
    - a) examen general de orina y urocultivo
    - b) telerradiografía de tórax, biometría hemática y velocidad de sedimentación globular
    - c) perfil de lípidos, biometría hemática y pruebas de función hepática
    - d) examen general de orina y proteína C reactiva
  8. ¿Cuál de los siguientes tratamientos ha demostrado utilidad cuando se prescribe de manera concomitante con inhibidores de JAK contra el vitiligo?
    - a) criocirugía
    - b) fototerapia
    - c) electrofulguración
    - d) inyección intralesional de esteroides
  9. ¿Cuáles de los siguientes son efectos adversos del ruxolitinib por vía sistémica?
    - a) irritación ocular y acné
    - b) aumento de creatinina sérica y dislipidemia
    - c) anemia y trombocitopenia
    - d) ninguno de los anteriores
  10. ¿Cuál de los siguientes fármacos son metabolizados por CYP3A4 y por tanto interactúan con los inhibidores de JAK?
    - a) paracetamol y atorvastatina
    - b) claritromicina y clotrimazol
    - c) duloxetine y sertralina
    - d) amoxicilina y eritromicina