

CARTA CIENTÍFICO-CLÍNICA

[Artículo traducido] Efectividad y seguridad en el uso de inhibidores de Janus kinasa en combinación con otros tratamientos sistémicos clásicos o biológicos: experiencia en práctica clínica real



Effectiveness and Safety in the Use of Janus Kinase Inhibitors in Combination With Other Classic or Biological Systemic Treatments: Real-World Clinical Practice Experience

Sr. Director,

Aunque los inhibidores de la Janus kinasa (JAKi) han demostrado eficacia en el tratamiento de diversas enfermedades dermatológicas, un subconjunto de pacientes podría no alcanzar un control sintomático adecuado. En estos casos se puede plantear el cambio de tratamiento o la combinación con otro fármaco.

Dada la escasa bibliografía disponible sobre el perfil de seguridad de la combinación de los JAKi con inmunomoduladores sistémicos en el tratamiento de enfermedades dermatológicas^{1,2}, realizamos una revisión retrospectiva de los pacientes que recibieron tratamiento combinado en nuestro servicio de dermatología de un hospital universitario terciario.

Identificamos un total de 18 pacientes (edad media: 43 años; 7 varones y 11 mujeres) tratados con 22 combinaciones terapéuticas diferentes. Doce de estos pacientes recibieron un JAKi para el tratamiento de alopecia areata (AA), 5 para dermatitis atópica (DA) y uno para dermatitis granulomatosa intersticial (DGI), en este último caso como uso *off-label*. Un total de 15 pacientes fueron tratados con baricitinib a una dosis de 4 mg/día durante una media de 21 meses (rango: 3-43 meses). En 4 casos se administró upadacitinib a una dosis de 15 mg/día (en un caso, 30 mg/día), con una media de duración de 20 meses (rango: 12-30 meses).

Las terapias sistémicas utilizadas en los regímenes combinados fueron variadas: metotrexato (12), prednisona (4), dupilumab (4), tacrolimus oral (1) y ciclosporina (1). Se decidió un tratamiento combinado por diversos factores, el más frecuente fue una respuesta parcial al JAKi, por lo que se añadió metotrexato en todos los casos, a una dosis media de 15 mg por semana. Esta combinación se mantuvo durante una media de 18 meses. La segunda causa más común para iniciar un tratamiento combinado fue la falta de respuesta a la monoterapia con JAKi. En 2 casos se añadió metotrexato, y en otro caso la combinación incluyó dupilumab 300 mg/cada 14 días y ciclosporina 100 mg/2 veces al día/durante 6 meses (casos n.º 18 y 19; [tabla 1](#)). En otro caso, se prescribió tratamiento combinado en un paciente con trasplante renal, que ya recibía tacrolimus 2,5 mg/día más prednisona oral 5 mg/día (casos n.º 7 y 8; [tabla 1](#)). Otras causas incluyeron una recaída transitoria de la DA, para la que se prescribió prednisona oral 40 mg/día con reducción progresiva durante 2 semanas, y una pérdida secundaria de eficacia tras la reducción de upadacitinib a 15 mg/día debido a efectos adversos (EA), por lo que se prescribió un régimen de 6 meses de dupilumab 300 mg en semanas alternas. En 6 casos, los pacientes que no lograron una respuesta completa con los tratamientos inmunosupresores clásicos o las terapias biológicas fueron tratados con JAKi. Dos casos de AA y uno de DGI que recibían metotrexato a dosis de 15 mg/semana/durante un tiempo medio de 16 meses (rango: 7-33 meses) iniciaron tratamiento con baricitinib 4 mg/día. Un paciente con DA había recibido prednisona oral 30 mg/día/durante un mes antes de iniciar tratamiento con upadacitinib 30 mg/día (caso n.º 16; [tabla 1](#)), y otro paciente atópico que llevaba un mes en tratamiento con dupilumab 300 mg/cada 2 semanas recibió, además, upadacitinib 15 mg/día para controlar un brote muy severo (caso n.º 17; [tabla 1](#)).

La duración media del tratamiento combinado fue de 14,8 meses (con 4 pacientes aún en tratamiento combinado hasta la fecha). Se obtuvo una respuesta completa en 8 pacientes diagnosticados de AA y en 3 casos de DA, lo que representa un 61,1%. Sin embargo, en 3 pacientes (17%), todos diagnosticados de AA (casos n.º 13, 14 y 15; [tabla 1](#)) no se observó ninguna mejoría significativa tras una duración media de 7 meses de tratamiento combinado con baricitinib y metotrexato a 15 mg/semana. En 2 de estos casos, también se observaron EA —linfopenia leve y elevación de transaminasas— que llevaron a la interrupción de ambos tratamientos y al inicio de otro inhibidor de JAK.

Véase contenido relacionado en DOI:
<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.02.025>

<https://doi.org/10.1016/j.ad.2025.06.001>

0001-7310/© 2025 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licencias/by-nc-nd/4.0/>).

Tabla 1 Pacientes en tratamiento con terapia combinada con inhibidores de JAK y otros tratamientos inmunomoduladores

Caso	Sexo	Edad (años)	Comorbilidades	Enfermedad	Tratamientos sistémicos previos a JAKi	Inhibidor de JAK y dosis	Eficacia de JAKi en monoterapia	Causa de combinación	Tratamientos inmunomoduladores y dosis	Duración de la combinación (meses)	Eficacia de la combinación	Causa de finalización de la combinación	Causa de interrupción de JAKi y siguiente tratamiento	Efectos adversos del tratamiento combinado y atribución
1	Mujer	29	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, corticoides intralesionales, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	20	Respuesta parcial	Falta de mejoría de la respuesta	Respuesta parcial, cambio a upadacitinib 30mg/día monoterapia	Ninguno
2	Mujer	27	Trastorno adaptativo	Alopecia areata	Corticoides orales, metotrexate, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	9	Respuesta parcial	Efectos adversos	No suspendido	Intolerancia oral (Metotrexate)
3	Hombre	42	Hipertensión	Alopecia areata	Corticoides orales, corticoides Intramusculares, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	31	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Ninguno
4	Mujer	35	Hipotiroidismo, trastorno por déficit de atención e hiperactividad	Dermatitis granulomatosa intersticial	Azatioprina, ciclosporina, tacrolimus, corticoides orales, metotrexate, adalimumab, etanercept	Baricitinib 4mg/día	No valorable	No controlado con inmunosupresores clásicos	Metotrexate 15mg/semana (subcutáneo)	8 (en curso)	Respuesta completa	No suspendida	No suspendido	Ninguno
5	Mujer	33	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, metotrexate, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta completa	No controlado con inmunosupresores clásicos	Metotrexate 15mg/semana (subcutáneo)	22	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Ninguno
6	Hombre	55	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, metotrexate, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	20	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Ninguno
7	Hombre	45	Trasplante renal (nefropatía IgA)	Alopecia areata	Corticoides intralesionales	Baricitinib 4mg/día	No valorable	Trasplante renal	Prednisona 5mg/día	24 (en curso)	Respuesta completa	No suspendida	No suspendido	Infección por virus herpes simplex oral (Baricitinib)
8	Hombre	45	Trasplante renal (nefropatía IgA)	Alopecia areata	Corticoides intralesionales	Baricitinib 4mg/día	No valorable	Trasplante renal	Tacrolimus 2,5mg/día	24 (en curso)	Respuesta completa	No suspendida	No suspendido	Infección por virus herpes simplex oral (Baricitinib)
9	Mujer	50	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, metotrexate	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	19	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Ninguno

Tabla 1 (continuación)

Caso	Sexo	Edad (años)	Comorbilidades	Enfermedad	Tratamientos sistémicos previos a JAKi	Inhibidor de JAK y dosis	Eficacia de JAKi en monoterapia	Causa de combinación	Tratamientos inmunomoduladores y dosis	Duración de la combinación (meses)	Eficacia de la combinación	Causa de finalización de la combinación	Causa de interrupción de JAKi y siguiente tratamiento	Efectos adversos del tratamiento combinado y atribución
10	Mujer	67	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, corticoides intralesionales, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	13	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Ninguno
11	Hombre	43	Ninguna	Dermatitis atópica	Corticoides orales, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial	Perdida transitoria de eficacia	Prednisona 40mg/día en pauta descendente (oral)	0.5	Respuesta parcial	Fallo secundario a JAKi	Fallo secundario, cambio a upadacitinib 30mg/día monoterapia	Ninguno
12	Hombre	44	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, metotrexate	Baricitinib 4mg/día	No valorable	No controlado con inmunosupresores clásicos	Metotrexate 15mg/semana (subcutáneo)	23	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Hipercolesterolemia y hipertrigliceridemia (Baricitinib), gota (Metotrexate)
13	Mujer	51	Hipertensión	Alopecia areata	Corticoides orales, corticoides intralesionales, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Respuesta parcial transitoria	Respuesta parcial	Metotrexate 15mg/semana (oral)	11	Ninguna	Sin respuesta y efectos adversos	Fallo primario, cambio a ruxolitinib 20mg/12h monoterapia	Transaminitis y aumento del volumen corpuscular medio (Metotrexate)
14	Mujer	65	Osteoporosis	Alopecia areata	Corticoides orales, ciclosporina, metotrexate	Baricitinib 4mg/día	Ninguna	Sin respuesta	Metotrexate 15mg/semana (oral)	6	Ninguna	Efectos adversos	Fallo primario, cambio a ruxolitinib 20mg/12h monoterapia	Linfopenia y infección por virus herpes simplex (Baricitinib)
15	Mujer	44	Ninguna	Alopecia areata	Corticoides orales, metotrexate, corticoides intralesionales, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Ninguna	Sin respuesta	Metotrexate 10mg/semana (oral)	5	Ninguna	Sin respuesta	Fallo primario, cambio a ruxolitinib 20mg/12h monoterapia	Artralgia (Metotrexate)
16	Hombre	21	Tabaquismo, asma	Dermatitis atópica	Corticoides orales, ciclosporina, dupilumab	Upadacitinib 30mg/día	Respuesta completa	No controlado con inmunosupresores clásicos	Prednisona 30mg/día en pauta descendente (oral)	0,5	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Ninguno

Tabla 1 (continuación)

Caso	Sexo	Edad (años)	Comorbilidades	Enfermedad	Tratamientos sistémicos previos a JAKi	Inhibidor de JAK y dosis	Eficacia de JAKi en monoterapia	Causa de combinación	Tratamientos inmunomoduladores y dosis	Duración de la combinación (meses)	Eficacia de la combinación	Causa de finalización de la combinación	Causa de interrupción de JAKi y siguiente tratamiento	Efectos adversos del tratamiento combinado y atribución
17	Hombre	39	Glaucoma y cataratas	Dermatitis atópica	Antibióticos orales, corticoides orales, metotrexate, micofenolato, ciclosporina, azatioprina, dupilumab	Upadacitinib 15mg/día	No valorable	No controlado con tratamiento biológico	Dupilumab 300mg/14 días	32 (en curso)	Respuesta completa	No suspendida	No suspendido	Ninguno
18	Mujer	54	Alergia ambiental, asma, artritis reumatoide, sarcoidosis pulmonar	Dermatitis atópica	Corticoides orales, ciclosporina	Baricitinib 4mg/día	Ninguna	Sin respuesta	Dupilumab 300mg/14 días	6	Respuesta parcial	Falta de mejoría de la respuesta	Mal control artritis, cambio a adalimumab 40mg/14 días	Náuseas (Dupilumab)
19	Mujer	54	Alergia ambiental, asma, artritis reumatoide, sarcoidosis pulmonar	Dermatitis atópica	Corticoides orales, ciclosporina, metotrexate	Baricitinib 4mg/día	No valorable	Sin respuesta	Ciclosporina 100mg/12h	12	Respuesta parcial	Falta de mejoría de la respuesta	Mal control artritis, cambio a adalimumab 40mg/14 días	
20	Woman	55	Alergia ambiental, asma, artritis reumatoide, sarcoidosis pulmonar	Dermatitis atópica	Corticoides orales, ciclosporina, metotrexate	Upadacitinib 15mg/día	No valorable	Corticoides orales para controlar artritis	Prednisona 15mg /día en pauta descendente (oral)	12	Respuesta completa	Respuesta completa	No suspendido	Aumento de 6kg de peso (Upadacitinib)
21	Woman	27	Alergia ambiental	Dermatitis atópica	Fototerapia, corticoides orales, ciclosporina, metotrexate, azatioprina	Upadacitinib 15mg/día	Respuesta completa	Pérdida de eficacia de JAKi en monoterapia	Dupilumab 300mg/14 días	6	Respuesta completa	Preferencia del paciente	Preferencia del paciente	
22	Woman	27	Alergia ambiental	Dermatitis atópica	Fototerapia, corticoides orales, ciclosporina, metotrexate, azatioprina, upadacitinib, dupilumab	Upadacitinib 15mg/día	No valorable	No controlado con tratamiento biológico	Dupilumab 600mg/14 días	3	Respuesta completa	Combinación no financiada	Combinación no financiada	Neutropenia (Upadacitinib)

Se notificaron un total de 13 EA distintos en 10 pacientes diferentes. Dos tercios de estos EA se produjeron en 5 pacientes que tomaban metotrexato 15 mg/semana más baricitinib 4 mg/día para tratar la alopecia areata. Estos acontecimientos aparecieron tras una media de 9 meses (intervalo: 1-23 meses) de uso de la terapia combinada. Los EA notificados incluyeron intolerancia oral (1), artralgia (1), episodio de gota (1), reactivación de herpes simple bucal (3), dislipidemia (1), linfopenia leve ($810 \text{ células} \times 10^9/\text{l}$) (1), elevación de transaminasas (alanina aminotransferasa: $87,6 \text{ U/l}$; aspartato aminotransferasa: $50,99 \text{ U/l}$) (1), y un aumento del volumen corpuscular medio a 106 fl (1).

Además, un paciente con DA en tratamiento con baricitinib 4 mg/día y dupilumab experimentó náuseas durante varios días tras la primera dosis de dupilumab. Otro paciente, tratado durante 6 meses con upadacitinib 30 mg/día y prednisona 10 mg, experimentó un aumento de peso de 6 kg, lo que obligó a reducir la dosis de los JAKi en un 50%. Un paciente con DA, en tratamiento con upadacitinib 15 mg/día y terapia intensificada con dupilumab (caso n.º 22; [tabla 1](#)), desarrolló una neutropenia leve ($1.030 \text{ células}/10^9/\text{l}$); sin embargo, este paciente tenía antecedentes de neutropenia y ya había reducido la dosis de upadacitinib en un 50%. Por último, un receptor de trasplante renal presentó una recidiva de herpes bucal a los 12 meses de tratamiento con baricitinib mientras recibía tratamiento inmunosupresor con tacrolimus y prednisona (casos n.º 7 y 8; [tabla 1](#)).

En 7 pacientes que obtuvieron una respuesta completa, se retiró el inmunosupresor clásico. Por el contrario, en 4 casos se suspendieron ambos tratamientos y se sustituyeron por otro inhibidor de la JAK debido al fracaso del tratamiento primario. En tres pacientes con AA que habían recibido baricitinib y metotrexato se cambió el tratamiento a ruxolitinib 20 mg/2 veces al día. Además, en 2 pacientes se decidió el cambio de baricitinib 4 mg/día a upadacitinib 30 mg/día: en uno de ellos, debido a una respuesta estacionaria en un paciente con AA y en el otro, debido a un fracaso secundario del inhibidor de JAK en un paciente con DA (casos n.º 1 y 11; [tabla 1](#)).

En función de nuestra experiencia, la combinación de los JAKi con inmunomoduladores sistémicos parece ser una estrategia factible para un porcentaje considerable de pacientes, en particular aquellos que no pueden obtener una respuesta completa en monoterapia o con comorbilidades específicas. Cabe destacar que se observaron efectos secundarios en cerca del 50% de los pacientes, todos ellos clasificados como leves. Solo en 2 pacientes se interrumpió el tratamiento combinado, cambiando a otro JAKi en monoterapia, no debido a la gravedad de los EA sino a que se disponía de una alternativa factible. Cabe destacar que durante el seguimiento no se notificaron EA de especial interés, como tromboembolia venosa, embolia pulmonar, eventos adversos cardiovasculares importantes, neoplasias, infecciones graves o cáncer de piel no melanoma.

Aunque este tratamiento combinado introduce nuevos abordajes para el manejo de enfermedades inflamatorias dermatológicas complejas, la validación de nuestras observaciones requiere más estudios prospectivos con cohortes de mayor amplitud y seguimiento.

Declaración de la IA generativa y las tecnologías asistidas por IA en el proceso de escritura

Durante la preparación de este trabajo los autores utilizaron ChatGPT para optimizar el recuento de palabras del artículo y la ortografía. Tras utilizar esta herramienta, los autores revisaron y editaron el contenido según la necesidad y asumen toda la responsabilidad por el contenido de la publicación.

Conflicto de intereses

Clara Muntaner-Virgili declara haber recibido apoyo para la asistencia a reuniones por parte de Lilly y Sanofi.

Clara Torrecilla-Vall-Ilossera declara haber recibido apoyo para la asistencia a congresos por parte de Lilly, Sanofi y LEO Pharma.

Montserrat Bonfill-Orti declara haber recibido honorarios como ponente por parte de Lilly, Abbvie, LEO Pharma y Sanofi.

Ignasi Figueras-Nart declara haber recibido honorarios como ponente y asesor por parte de Lilly, Abbvie y Sanofi.

Bibliografía

1. Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remus C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:506–17, <http://dx.doi.org/10.1002/art.39953>.
2. Liu L, Yan YD, Shi FH, Lin HW, Gu ZC, Li J. Comparative efficacy and safety of JAK inhibitors as monotherapy and in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Front Immunol.* 2022;13:977265, <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2022.977265>.

C. Muntaner-Virgili*, C. Torrecilla-Vall-Ilossera, M. Bonfill-Orti e I. Figueras-Nart

Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: cler.muntaner@gmail.com (C. Muntaner-Virgili).