

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

SAN VICENTE MÁRTIR

**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE JAK EN
ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO EN VIDA REAL.**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR

AL TÍTULO DE

“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

Paula Segura Segovia

Tutor:

Prof. Dr. D. José Andrés Román Ivorra

Cotutora:

D^a. Laura Mas Sánchez

Valencia, a 8 de mayo de 2023.



Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, gracias a mis tutores el Dr. D. José Andrés Román Ivorra, D^a Laura Mas Sánchez y Pablo Fco Muñoz Martínez, por aceptar dirigir este Trabajo de Fin de Grado y guiarme en todo momento.

A todo el servicio de Reumatología del Hospital La Fe de Valencia por enseñarme como es verdaderamente esta especialidad y la pasión que sienten por ella. Como paciente puedo decir que son un gran equipo.

A la Universidad Católica de Valencia, por darme la oportunidad de estudiar la carrera de Medicina, trasmitiéndome los conocimientos y valores imprescindibles para ejercer esta profesión. También por regalarme a compañeros increíbles, pero, sobre todo, a 7 personitas que se han convertido en imprescindibles, la carrera no hubiese sido posible sin vosotras.

A mis amigas del colegio: María, Sandra, Pali, Irene y Elena, por estar a mi lado cada día e impulsarme siempre a cumplir mis objetivos. A Lucía por enseñarme tantas cosas y por qué por muy lejos que esté siempre está conmigo.

A mis amigos de la Falla, aparecisteis en el momento perfecto, para nunca dejar que me derrumbe y sé que ahora, os puedo considerar familia.

A mis abuelos por apoyarme en cada paso que doy.

A mis padres, por trasmitirme su amor por la Medicina y permitirme seguir su ejemplo. A María que, en un futuro, además de compañera de profesión, espero poder llamar hermana.

Y especialmente a mi hermano Alberto, por ser la persona que más se ha preocupado por mí estos seis últimos años, dentro y fuera de lo académico, por su experiencia y sus consejos, por soportar a una hermana pequeña estresada en sus peores momentos y, sobre todo, gracias por ser mi mayor ejemplo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. Concepto de artritis reumatoide.....	17
1.2. Epidemiología.....	17
1.3. Etiología.....	17
1.3.1. Factores de riesgo genéticos.....	18
1.3.2. Factores de riesgo no genéticos.....	19
1.4. Patogenia.....	20
1.5. Criterios para la clasificación de la AR.....	24
1.6. Anatomía patológica.....	26
1.7. Clínica.....	26
1.7.1. Síntomas y signos articulares.....	27
1.7.2. Manifestaciones extraarticulares.....	28
1.8. Comorbilidades.....	29
1.9. Diagnóstico.....	29
1.9.1. Historia clínica.....	30
1.9.2. Exploración física.....	30
1.9.3. Laboratorio.....	30
1.9.4. Radiología.....	31
1.10. Valoración del paciente con AR.....	32
1.11. Tratamiento.....	33
1.11.1. Inhibidores de JAK (iJAK).....	38
1.12. Pronóstico.....	39



1.13.	Justificación del estudio.....	40
2.	HIPÓTESIS	41
3.	OBJETIVOS.....	41
3.1.	Objetivo general	41
3.2.	Objetivos específicos	41
4.	MATERIAL Y MÉTODOS	42
4.1.	Diseño y población del estudio.....	42
4.2.	Variables de estudio.....	43
4.3.	Recopilación de datos	45
4.4.	Análisis de estadístico de datos	45
4.5.	Consideraciones éticas.....	46
5.	RESULTADOS	47
5.1.	Características generales.....	47
5.1.1.	Características demográficas.	47
5.1.2.	Características del tratamiento.....	52
5.2.	Características por seguimiento.....	54
5.2.1.	Prescripciones que continuaron el tratamiento.....	54
5.2.2.	Prescripciones suspendidas antes de la finalización del estudio.	56
5.3.	Características por eventos adversos	59
5.3.1.	Visitas con eventos adversos	59
5.4.	Características por eventos adversos serios.....	62
5.4.1.	Visitas con eventos adversos serios (EAS).....	62
6.	DISCUSIÓN.....	64



6.1.	Eficacia	64
6.2.	Eventos adversos.	69
7.	CONCLUSIONES.....	81
8.	BIBLIOGRAFIA	82

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Criterios de clasificación de la AR.....	24
Tabla 2: Principios generales del tratamiento de la AR. Tabla adaptada de bibliografía: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. ³³	33
Tabla 3: Recomendaciones del tratamiento de la AR. Tabla adaptada de bibliografía: EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. ³³	34
Tabla 4: Características generales de los pacientes con diagnóstico de AR y tratamiento con iJAK participantes en nuestro estudio.	49
Tabla 5: Criterios de mejoría ACR.....	64

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Fisiopatología de la AR ²²	24
Figura 2: Distribución de los pacientes estudiados por sexo.....	47
Figura 3: Frecuencia de comorbilidades y tabaquismo en la población del estudio.	48
Figura 4. Distribución tipo de iJAK pautado en la población del estudio.....	53
Figura 5: Frecuencia del uso de cada uno de los inhibidores de JAK para aquellas prescripciones que continuaron durante todo el estudio.....	54
Figura 6: Frecuencia de prescripciones en función la presencia de tratamiento concomitante y fallo a biológicos previos.....	55
Figura 7: Frecuencia del uso de cada uno de los inhibidores de JAK para aquellas prescripciones que suspendieron antes de finalizar el seguimiento.	56
Figura 8: Frecuencia de prescripciones en función la presencia de tratamiento concomitante y fallo a biológicos previos.....	57

Figura 9: Motivos que llevaron a suspender el seguimiento de las prescripciones del estudio.	58
Figura 10: Frecuencia de eventos adversos según el tipo de inhibidor de JAK	59
Figura 11: Eventos adversos más relevantes encontrados durante las prescripciones con inhibidores de JAK y su correspondencia con cada uno de los fármacos.	61
Figura 12: Frecuencia de eventos adversos serios según el tipo de inhibidor de JAK.....	62
Figura 13 Eventos adversos más relevantes encontrados durante las prescripciones con inhibidores de JAK y su correspondencia con cada uno de los fármacos.	63

ABREVIATURAS, SIGLAS Y ACRÓNIMOS

Ac: Anticuerpo

ACPA: Anticuerpos antiproteínas citrulinadas

ACR: *American College of Rheumatology*

Ag: Antígeno

ALT: Alanina aminotrasferasa

ANA: Anticuerpos anti – nucleares

AR: Artritis reumatoide

AST: Aspartato aminotransferasa.

CD: *Cluster of differentiation*

CDAI: *Clinical Disease Activity Index*

CPA: Célula presentadora de antígenos

CPK: Creatinina - fosfocinasa

CTLA4: *Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4*

DM: Desviación media

EA: Efecto adverso

EAS: Efecto adverso serio

ERAS: Enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas

EULAR: *European Alliance of Associations for Rheumatology*

FAME: fármacos modificadores de la enfermedad

FAMEb: FAME biológico

FAMEsc: FAME sintético convencional

FAMEt: FAME sintéticos dirigidos

FR: Factor reumatoide

FRCV: Factor de riesgo cardiovascular

HAQ-DI: *Health Assessment Questionnaire Disability Index*

HAQ: *Health Assessment Questionnaire*

HCQ: Hidroxicloroquina

HDA: Hemorragia digestiva alta

HDB: Hemorragia digestiva baja

HLA: Antígenos leucocitario humano

IC: Intervalo de confianza

IFD: Interfalángica distal

IFP: Interfalángica proximal

iJAK: Inhibidor de JAK

IL: Interleuquina

IMC: Índice de masa corporal.

ITU: Infección del tracto urinario

LFM: Leflunomida

MACE: Evento adverso cardiovascular mayor

MCF: Metacarpo falángica

MTF: Metatarso falángica

MTX: Metotrexato

OMS: Organización Mundial de la Salud

PADI: *Peptydil arginin deiminasa isotype*

PCR: proteína C reactiva.

PMN: Polimorfonucleares

PTPN – 22: *Protein tyrosine phosphatase, non – receptor type 22*

RA: Riesgo atribuible

RANK-L: Ligando del receptor activador para el factor nuclear k B

RP: Razón de prevalencias.

RR: Riesgo Relativo

SDAI: *Simplified Disease Activity Index*

TEV: Tromboembolismo venoso

TLR: *Toll Like Receptor*

TNF: Factor de necrosis tumoral

TVP: Trombosis venosa profunda

VSG: Velocidad de sedimentación globular

RESUMEN

Introducción e hipótesis: La artritis reumatoide es una enfermedad de elevada incidencia. Upadacitinib, Baricitinib y Tofacitinib son inhibidores de JAK (iJAK) con eficacia y seguridad demostrada en ensayos clínicos, pero con posibles resultados diferentes en la práctica clínica.

Objetivos: Describir la eficacia y seguridad de los iJAK en pacientes con artritis reumatoide y analizar posibles diferencias entre ellos en vida real.

Material y métodos: Estudio observacional, descriptivo y transversal a partir de pacientes del Servicio de Reumatología del *Hospital Universitari i Politènic La Fe de València*. Se recogieron variables demográficas, clínicas y terapéuticas.

Resultados: Se prescribieron 206 iJAK en 174 pacientes, con predominio en mujeres (RR 5,69). El 63,79% recibían tratamiento concomitante con corticoides y el 59,19% con FAME. El 66,02% de las prescripciones continuaron y el 33,98% suspendieron. Tofacitinib fue el fármaco con mayor incidencia de eventos adversos (EA) (24,76%) y con más discontinuaciones (65,71%). Los eventos adversos más frecuentes fueron las alteraciones analíticas (43,89%). El 2,1% tuvieron eventos adversos serios, siendo los más frecuentes la TVP (13,04%) y la infección por COVID (13,04%), ocurriendo con mayor frecuencia con Baricitinib, que reunió el 100% de casos de TVP.

Conclusiones: Tofacitinib fue el iJAK más veces suspendido (principalmente por fallo secundario). La tasa de EA fue muy similar para aquellas prescripciones de Baricitinib y Tofacitinib, siendo menor para Upadacitinib. La infección por herpes zóster fue más frecuente con Tofacitinib y las infecciones tuberculosas con Baricitinib.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide, inhibidores de JAK, tratamiento, eficacia, evento adverso, vida real, seguridad.

ABSTRACT

Introduction and hypothesis: Rheumatoid arthritis is a disease with a high incidence. Upadacitinib, Baricitinib, and Tofacitinib are JAK inhibitors (iJAKs) with proven efficacy and safety in clinical trials, but with possible different outcomes in clinical practice.

Objectives: To describe the efficacy and safety of iJAK in patients with rheumatoid arthritis and to analyze possible differences between them in real life.

Material and methods: Observational, descriptive and cross-sectional study from patients of the Rheumatology Service of the *Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València*. Demographic, clinical and therapeutic variables were collected.

Results: 206 iJAK were prescribed in 174 patients, with a predominance of women (RR 5.69). 63.79% received concomitant treatment with corticosteroids and 59.19% with DMARD. 66.02% of the prescriptions continued and 33.98% suspended. Tofacitinib was the drug with the highest incidence of adverse events (AEs) (24.76%) and with the most discontinuations (65.71%). The most frequent adverse events were laboratory abnormalities (43.89%). 2.1% had serious adverse events, the most frequent was DVT (13.04%) and COVID infection (13.04%), occurring more frequently with Baricitinib, which gathers 100% of DVT cases.

Conclusions: Tofacitinib was the iJAK most times suspended (mainly due to secondary failure). The AE rate was very similar for those prescribed for Baricitinib and Tofacitinib, being lower for Upadacitinib. Herpes zoster infection was more frequent with Tofacitinib and tuberculosis infections with Baricitinib.

KEY WORDS: Rheumatoid arthritis, JAK inhibitors, treatment, efficacy, adverse event, real life, safety.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto de artritis reumatoide

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmune sistémica de etiología desconocida, que se encuentra dentro del grupo de las ERAS (enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas).

Es la forma más común de artritis inflamatoria autoinmune¹, caracterizándose por una inflamación crónica de las articulaciones. El foco fundamental de la misma es el tejido sinovial, donde ocurre una sinovitis crónica inflamatoria y proliferativa no supurativa de predominio en las articulaciones periféricas. Esta inflamación acaba generando un daño estructural y funcional, provocando manifestaciones clínicas articulares (dolor, tumefacción y rigidez). También existen manifestaciones extraarticulares debido a la presencia de fenómeno inflamatorio en diferentes órganos y sistemas que marcan la calidad de vida del paciente^{2,3}.

1.2. Epidemiología

Según el estudio EPISER 2016, España cuenta con una incidencia de AR de unos 9 casos por 100.000 habitantes/año y una prevalencia estimada que oscila entre 0'2 y 1'1%.⁴

La AR es más frecuente en mujeres que en hombres (3:1), con una mayor incidencia de aparición entre la 4ª y 6ª década de la vida. Es una enfermedad de distribución mundial con una prevalencia global de aproximadamente el 1%⁵, las cifras más bajas corresponden a zonas rurales de África (0'1%) y las cifras más altas a ciertas tribus como Indios Pima o Chippewa de América del Norte (alcanzando hasta un 5%)⁵. Esta distribución no está relacionada con la alimentación ni con el efecto ambiental, pues se ha visto que al desplazar a estas poblaciones seguimos teniendo la misma prevalencia, lo que nos hace pensar en una mayor relación con la genética que con el ambiente^{5,6}.

1.3. Etiología

La etiología de la AR sigue siendo desconocida, lo que ha llevado a realizar numerosos estudios para esclarecer dudas acerca de sus mecanismos fisiopatológicos. Pese a ello,

sabemos que esta enfermedad comparte, junto con otras enfermedades reumáticas, un origen autoinmune. Existen dos tipos principales de enfermedades autoinmunes, las órgano – específicas y las no órgano – específicas (entre las que se encuentra la AR)⁷.

El sistema inmune se encarga de la defensa del organismo frente a agentes externos e internos. Por un lado, disponemos de la inmunidad natural o innata (constituida por macrófagos, monocitos, polimorfonucleares (PMN), etc) y, por otro lado, tenemos la inmunidad adquirida o específica: mediada por linfocitos T (inmunidad celular) y linfocitos B y anticuerpos (inmunidad humoral). El sistema inmune adquirido se diferencia del innato por presentar especificidad, memoria y auto – tolerancia (capacidad de discriminar entre lo propio y lo ajeno).⁷

Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por la pérdida de dicha auto- tolerancia. Esta autoinmunidad ocurre en personas con predisposición genética y ante determinados factores ambientales, desencadenando una pérdida de tolerancia y una respuesta inmunitaria contra antígenos (Ag) propios mediada por autoanticuerpos y células T autorreactivas, los cuales causan un daño crónico.⁸

Diferenciamos entre factores de riesgo genéticos (se postula que contribuyen al 60% de la variación en la propensión a la enfermedad⁹) y factores no genéticos.

1.3.1. Factores de riesgo genéticos

Existen tres factores de riesgo genéticos altamente vinculados a la susceptibilidad de la enfermedad: el HLA – DR4, el gen PTPN – 22 (*protein tyrosine phosphatase, non – receptor type 22*) y la PADI – 4 (*peptidil arginin deiminasa isotype 4*).^{5,10}

El más conocido es el HLA – DR4 (*RR 4-5*), antígeno de histocompatibilidad de clase II de las células presentadoras de antígenos (CPA), cuya función es que el antígeno sea reconocido por los linfocitos y de esta manera se active la respuesta inmune específica⁷. Otros alelos pertenecientes a la región HLA – DRB1 son el HLA – DR1 y el HLA – DR14, los cuales implican un aumento de riesgo en la enfermedad de 4,5 veces¹¹. Este hallazgo se explica con la teoría del epítipo compartido, es decir, estos tres alelos comparten una secuencia de aminoácidos que son capaces de reconocer al antígeno y presentarlo al sistema inmunitario, de esta manera podemos concluir que esta secuencia de aminoácidos aumenta el riesgo.¹⁰

En segundo lugar, está el polimorfismo del gen PTPN – 22 el cual multiplica por dos el riesgo de padecer la enfermedad en población no asiática^{10,12}. Este gen es un regulador negativo del TCR (receptor de las células T) que en condiciones normales impide que el TCR active al linfocito T. Al estar alterado no se da esta regulación negativa, lo que provoca un aumento de señalización del mismo y por tanto una mayor activación de las células T.⁷

En tercer lugar, tenemos la PADI – 4, que multiplica por dos el riesgo en población asiática. La enzima PAD se encarga de transformar un conjunto de proteínas normales en antigénicas mediante la citrulinación¹⁰. La citrulinación es el proceso por el cual la arginina (aminoácido que está presente en la superficie de proteínas básicas) pierde un grupo amino y se transforma en citrulina, dejando a la proteína con carga neutra⁷.

Por tanto, podemos considerar la AR como el prototipo de enfermedad relacionada con la presentación antigénica. Para activar el linfocito T se requiere una célula presentadora de antígenos que exprese un HLA de clase II con el epítipo compartido, la enzima PADI que transforme proteínas normales en antigénicas y un linfocito Th0 (linfocito T *naive*) con un receptor regulado por el gen PTPN – 22¹⁰.

Este proceso de presentación antigénica culmina con la formación de anticuerpos (Ac) implicados en la patogenia de la artritis reumatoide: Factor Reumatoide (FR) y anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA), que se detallarán más adelante. La presencia de cualquiera de estos dos Ac clasifica la artritis reumatoide como AR seropositiva.

1.3.2. Factores de riesgo no genéticos

Existen múltiples factores de riesgo relacionados con la etiología de la AR. Uno de ellos es el sexo femenino, teniendo las mujeres de 2 a 3 veces más riesgo que los hombres. El 75% de las mujeres con AR entran en remisión durante el embarazo¹³ (a diferencia de otras patologías reumáticas autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico, donde se pueden exacerbar los brotes). Por otra parte, se ha visto que es más frecuente que se desarrolle en periodos en los que las hormonas esteroideas fluctúan más, como en la perimenopausia⁸ y, en menor medida, 1 o 2 años después del parto.^{12,14}

La lactancia materna y los anticonceptivos orales son seguros en pacientes con AR e incluso pueden tener beneficios adicionales como una disminución de la progresión de la enfermedad y una menor discapacidad.^{15,16}

El tabaco representa el 20 – 30 % del riesgo ambiental de la AR¹², ya que es un potente inductor de la actividad de la enzima PADI fisiológica a nivel bronquial. Esto conlleva a una mayor cantidad de citrulinación, a un aumento de ACPA y a un incremento de la actividad de la enfermedad.¹⁴

Diversos estudios concluyen que una dieta saludable conlleva un menor riesgo de AR seropositiva, así como un mayor efecto beneficioso de los fármacos modificadores de la enfermedad (FAMES)¹⁷. Conviene mencionar que en algunos estudios se han visto como la ingesta de pescado y ácidos grasos omega – 3 disminuye el riesgo de positividad de FR y ACPA en pacientes con AR seronegativa¹⁸. Por otra parte, se están desarrollando teorías en las que una hipervitaminosis D está asociada a una progresión de la enfermedad¹⁷. Además, un mayor IMC se ha visto asociado a un mayor riesgo de desarrollar AR en pacientes con autoanticuerpos positivos, lo cual es importante, ya que una disminución de peso podría ser una intervención preventiva en pacientes con riesgo de desarrollo de la enfermedad¹².

Existe una hipótesis basada en que la superficie de las mucosas juega un papel en la patogenia de la AR. Dicha teoría afirma que, en una superficie mucosa, los microbios y otros factores ambientales y del huésped provocan una inflamación de la mucosa, favoreciendo el desarrollo de la autoinmunidad característica de la AR¹². Actualmente existen tres sitios en los que las alteraciones del microbioma alteran la autoinmunidad y están relacionados con el riesgo y la gravedad de la enfermedad: pulmones, mucosa oral y tracto gastrointestinal.¹⁹

Por último, también se ha relacionado con infecciones virales como el virus de Epstein Barr y el parvovirus B19.

1.4. Patogenia

En la patogenia de la AR están implicadas tanto la inmunidad humoral como la celular²⁰. Inicialmente fue descrito el papel del sistema inmune humoral, gracias al descubrimiento del factor reumatoide (FR) en 1940 por el científico noruego Erik Waaler. El FR recibió este nombre por ser estudiado en pacientes con AR, pero no es específico de esta patología.

Posteriormente en 1998, Schellkens descubre los anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPA)²⁰. En 2011 se habló por primera vez de otro tipo de auto – Ac, los anticuerpos antiproteínas carbamiladas²¹. La carbamilación es una reacción química que no necesita enzimas (pudiendo ser inducida por la urea o tóxicos como el tabaco). Este proceso consiste en la modificación de los aminoácidos de lisina o cisteína de ciertas proteínas, lo que lleva a un cambio estructural de las mismas y las convierte en proteínas antigénicas con carga neutra²¹.

Las proteínas normales del tejido conectivo que se pueden transformar en autoantígenos son: keratina, filagrina, fibrinógeno, vimentina, histonas, alfa – enolasa, colágeno tipo II y tenascina C^{11,22}. Para llegar a comprender la patogenia conviene explicar que estas proteínas casi siempre tienen una carga positiva, ya que los aminoácidos de la superficie suelen ser básicos, sobre todo la arginina. Sobre esta arginina actúa la *Peptidil arginina deiminasa* (PADI), convirtiéndola en citrulina.

Por otro lado, para que se formen los anticuerpos, un Ag citrulinado ha de ser presentado a los linfocitos a través de un HLA con el epítipo compartido.

Cabe destacar que, contrariamente a lo que se podría pensar en un momento inicial, el proceso de citrulinación se origina en la membrana sinovial. Actualmente sabemos que el origen es a tres niveles. A nivel bronquial, inducido por el tabaco que activa nuestras PADI fisiológicas²³. A nivel oral a raíz gingivitis causada por *Porphyromonas gingivalis*, aunque sea asintomática, induce las PADI del huésped y las PADI propias del microorganismo. A nivel gastrointestinal sobre todo ante la presencia de la *Prevotella copri* que es capaz de activar las PADI intestinales¹¹.

La transformación a una proteína con carga neutra ya sea por citrulinación o carbamilación, es necesaria debido a que el epítipo compartido es de carga positiva y nunca podría unirse a él una proteína con la misma carga.

Se ha visto que estos Ac pueden estar presentes en sangre hasta 15 años antes de que comience la artritis, hablándose de fase de “pre – artritis”, donde no hay sintomatología²⁰. La concentración de antígenos y de anticuerpos va aumentando a medida que nos vamos acercando al debut de la AR, pero en esta fase de “pre – artritis” o “pre – clínica” los auto –

Ac no los encontraremos a nivel articular sino en aquellas regiones con mayor citrulinación, como son: los bronquios, la mucosa oral y la mucosa colónica.

Existen dos formas de AR: AR seropositiva (si tiene ACPA y/o FR positivos) o AR seronegativa (ACPA y FR negativos). Se ha visto que pacientes con ACPA positivos tienen más probabilidades de progresar de artralgia a la artritis, por tanto, los hallazgos actuales sugieren que los pacientes con ACPA positivo y los pacientes ACPA negativos pueden diferir de la etapa previa a la AR.²⁰

Antes de entrar en la fase de enfermedad, se pasa por una etapa transitoria, consiste en un cuadro de artralgias intermitentes, llamado reumatismo palindrómico, pero sin evidenciarse todavía una sinovitis²⁴.

Por otro lado, los osteoclastos y los macrófagos del sistema innato tienen en su superficie receptores de inmunoglobulina G (IgG), capaces de reconocer al FR y a los anticuerpos citrulinados y formar inmunocomplejos, provocando dos cambios: activarlos (generando la destrucción del hueso) y sintetizar interleuquina 8 (IL-8). La IL-8 tiene dos funciones fundamentales: por un lado, se une a sus receptores en los terminales nociceptivos generando artralgias, por otro lado, es quimioatrayente atrayendo todo el fenómeno inflamatorio al hueso, concretamente ahí donde hay más osteoclastos: en la membrana sinovial.⁷

Ya en una siguiente fase, cuando hablamos de enfermedad propiamente dicha, el fenómeno inflamatorio ocurre en el tejido sinovial. Se desconoce el motivo exacto por el cual se traslada al hueso toda la cascada inflamatoria, pero se sabe que la presencia de Ac antiproteínas citrulinadas son capaces de ir activando el exceso de macrófagos (sinoviocitos de tipo I) y generar un proceso inflamatorio local. Además, la IL-8 atrae también a polimorfonucleares (PMN) que favorecen la formación de más inmunocomplejos aumentando este fenómeno inflamatorio.

Respecto a la inmunidad celular, se ha visto que en la AR se sobre expresa el *Toll Like Receptor* tipo 4 (TLR4) y gracias a esto las células presentadoras de antígenos son capaces de reconocer a las proteínas citrulinadas²⁵. Estas CPA tras reconocer al Ag, se trasladan a los órganos linfoides secundarios, donde son reconocidos por un linfocito Th0. Esta unión permite la activación del linfocito, convirtiéndose en células T efectoras y B específicas (que

sintetizan Ac frente a estas proteínas: FR y ACPA). Actualmente sabemos que hasta en un 20% de los pacientes con AR el proceso de presentación antigénica ocurre en agregados linfoides del propio tejido sinovial²²

El tipo de célula T efectora (CD4+) dependerá de la naturaleza del Ag presentado y las citoquinas que bañan el ambiente: si existe predominio de IL-12 se formarán linfocitos T *helper* 1 (Th1) y si predomina IL-23 la estirpe efectora será linfocitos T *helper* 17 (Th17)^{7,11}. Muchas veces predominan ambos tipos de células efectoras ya que la IL-12 y la IL-23 forman parte de la misma superfamilia de citoquinas.

El linfocito Th1 sintetiza sobre todo $INF\gamma$ e IL-2 y el linfocito Th17 sintetiza principalmente la IL-17¹¹. Estas interleuquinas se unen a los sinoviocitos tipo I (macrófagos procedentes de la médula ósea) y II (fibroblastos que son derivados del tejido conectivo) generando la formación de distintas citoquinas en la membrana sinovial⁷. Estas citoquinas se unen a sus receptores en las células finales de la inflamación: condrocitos, osteoclastos, mastocitos y PMN, que son las que en última instancia generan el daño en la articulación²². Además, todas estas citoquinas tienen propiedades autocrinas que les permiten volver a activar a los sinoviocitos que las sintetizaron, lo cual perpetua este fenómeno llevando a la cronificación de la enfermedad²².

Cada una de las células, tiene diferentes funciones que acaban generando daño articular. Los osteoclastos se encargan de la destrucción ósea. Los mastocitos aumentan la vascularización y por tanto atraen a más fenómeno inflamatorio, además son capaces de inhibir la apoptosis (alargando la vida media de las células). Los PMN entran en netosis liberando sus enzimas al líquido sinovial generando una destrucción de cartílago²⁶.

A su vez, las citoquinas sintetizadas por el linfocito Th1 son capaces de inducir la formación de RANK-L (ligando del receptor activador para el factor nuclear κ B) por parte de los osteoblastos. La función del RANK-L es la transformación de macrófagos en osteoclastos, que causan erosión ósea, por ello decimos que la AR es una enfermedad erosiva. Los niveles elevados de RANK-L en pacientes con AR justifican una de las principales comorbilidades de esta enfermedad: la osteoporosis¹⁰. También se ha estudiado que la diferenciación de osteoclastos está influenciada por el $TNF-\alpha$, *factor de necrosis*

tumoral alfa, (se demostró que aumenta la secreción de RANK-L, promoviendo aún más la osteoclastogénesis) y más recientemente por el IFN γ ²⁷.

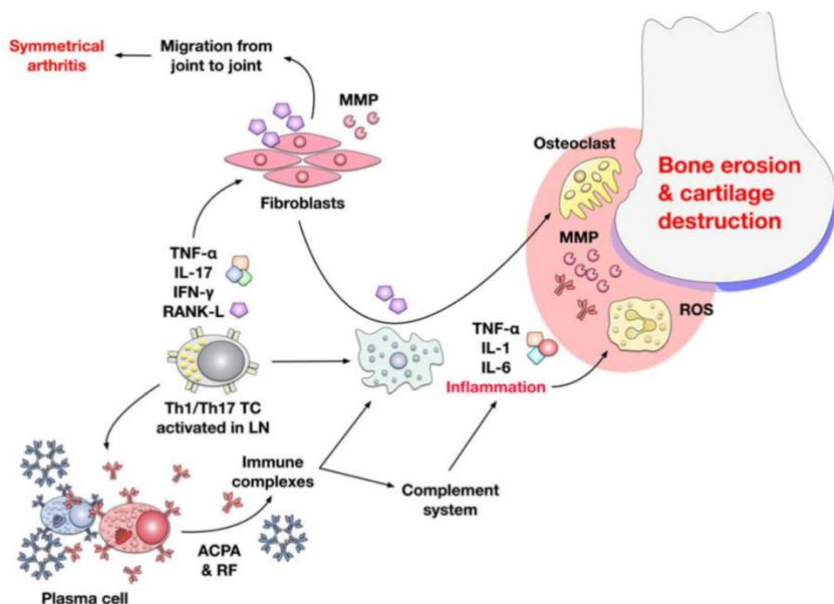


Figura 1: Fisiopatología de la AR ²².

1.5. Criterios para la clasificación de la AR.

En 2010 se desarrollaron nuevos criterios de clasificación para la AR gracias a un grupo de trabajo de la ACR y la EULAR²⁸. Los criterios se muestran recogidos en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Criterios de clasificación de la AR.

CRITERIO	PUNTUACIÓN
AFECTACIÓN ARTICULAR	
1 ARTICULACIÓN GRANDE	0
2 – 10 ARTICULACIONES GRANDES	1
1 – 3 ARTICULACIONES PEQUEÑAS	2
4 – 10 ARTICULACIONES PEQUEÑAS	3
>10 ARTICULACIONES (AL MENOS 1 PEQUEÑA)	5

Tabla 1: Criterios de clasificación de la AR.

SEROLOGÍA	
FR - Y ACPA -	0
FR + Y/O ACPA+ A TÍTULOS BAJOS (<3 VN)	2
FR + Y/O ACPA+ A TÍTULOS ALTOS (> 3VN)	3
REACTANTES DE FASE AGUDA	
PCR Y VSG NORMALES	0
PCR Y/O VSG ANORMALES	1
DURACIÓN DE LOS SÍNTOMAS	
< 6 SEMANAS	0
>6 SEMANAS	1

***FR**: factor reumatoide; **ACPA**: anticuerpos antiproteínas citrulinadas; **VN**: valores normales; **PCR**: proteína C reactiva; **VSG**: velocidad de sedimentación globular.

Los criterios de AR se aplicarán únicamente a la población que cumpla las siguientes características: ha de presentar al menos 1 articulación con sinovitis clínica y que dicha sinovitis no pueda explicarse por otra enfermedad. Esto es una de las principales diferencias respecto a los criterios de 1987, que podían ser aplicados a cualquier persona^{1,28}. Este nuevo sistema de clasificación recalca la importancia del diagnóstico temprano, permitiendo definir la enfermedad más precozmente en comparación con los criterios anteriores.

Una puntuación igual o superior a 6 en el sistema de puntuación que se presenta en la *Tabla 1*, se considera AR definida²⁸.

1.6. Anatomía patológica

La membrana sinovial es el lugar primario de inflamación de la AR. El *lining* sinovial es un epitelio formado por 1 o 2 capas de sinoviocitos tipo I y tipo II, que ponen en contacto el líquido sinovial con el tejido conectivo situado debajo.

En esta enfermedad existe un aumento del *lining* sinovial de hasta 8 – 10 capas debido a la proliferación de los sinoviocitos, así como una infiltración del *sublining* de forma mantenida o crónica¹. Hasta en el 20% de los casos podemos encontrar en las biopsias la formación de agregados linfoides de células B y T *in situ*⁸.

Cuando hablamos de *pannus* nos estamos refiriendo a la proliferación del *lining* junto con la proliferación de los vasos que aportan células y enzimas que infiltran el tejido óseo y cartilaginoso en el margen articular, provocando la destrucción articular⁷.

1.7. Clínica

Los síntomas difieren significativamente entre la AR en etapas más tempranas y las etapas posteriores. Las etapas tempranas de la AR se caracterizan por síntomas como: articulaciones tumefactas y sensibles, rigidez matutina, fatiga, malestar general, acompañados de niveles elevados PCR y VSG²⁹. Por el contrario, la AR avanzada presenta un cuadro clínico complejo con la aparición de manifestaciones sistémicas graves²².

Es conveniente destacar que la AR tiene un debut articular en el 55 – 65 % de casos, pero existen diferentes formas de inicio¹. Lo más frecuente es el inicio de los síntomas (dolor e hinchazón) de forma insidiosa (de semanas a meses, donde es complicado definir un momento concreto) y además tiene un patrón aditivo de articulaciones⁸.

De forma menos habitual existe un inicio intermitente (15 – 20% de los casos), donde conviene hacer un diagnóstico diferencial con las viriasis, destacando el parvovirus B19 por cursar también como una poliartritis aguda. En una minoría de casos comienza con una poliartritis abrupta y muy excepcionalmente se ha podido observar que se presenta como una monoartritis, lo que nos llevaría a hacer un diagnóstico diferencial con una artritis séptica.

Además, debido al síndrome de hipersecreción de citoquinas, en algunos casos, no se presenta de forma articular sino como un cuadro constitucional con fiebre, pérdida de peso y fatiga⁸.

1.7.1. Síntomas y signos articulares

La manifestación principal es la artritis, donde encontramos los cinco signos cardinales de la inflamación: dolor de ritmo inflamatorio, tumefacción, rubor, calor e impotencia funcional¹.

La afectación articular se caracteriza por ser poliarticular y simétrica. Típicamente el debut es en las pequeñas articulaciones (muñecas, metacarpofalángicas (MCF), interfalángicas proximales (IFP), metatarsofalángicas (MTF)), con carácter aditivo de otras articulaciones hasta llegar a afectar a las grandes articulaciones (tobillos, rodillas, codos y hombros). El orden de frecuencia en el que se afectan las articulaciones es: MCF, MTF e IFP, seguidas de las muñecas y rodillas y posteriormente, el resto de las articulaciones^{2,3}.

No solamente afecta al tejido sinovial, sino también a las vainas tendinosas, causando una tenosinovitis de los flexores y extensores de ambas manos y pies. Infrecuentemente se afectan la articulación temporo – mandibular y la columna cervical, y nunca se ven afectadas la interfalángica distal (IFD) y la columna dorsolumbar, por lo que su presencia nos obliga a descartar otras patologías³.

Es característica la variación de los síntomas a lo largo del día, encontrando un dolor inflamatorio con rigidez matutina (habitualmente superior a 1 hora), dato que va a favor de que no se trate de un fenómeno mecánico⁸.

Respecto a la afectación de las manos, es característica la tumefacción precoz de las IFP, muñecas y MCF. La no instauración del tratamiento adecuado lleva a deformidades tardías que indican enfermedad evolucionada: desviación cubital de los dedos irreductible, deformidad en cuello de cisne (hiperextensión de la IFP y flexión compensatoria de la IFD) o dedos en Boutonnière (flexión de la IFP e hiperextensión de la IFD)^{1,2}. Afortunadamente, gracias a los nuevos tratamientos y al diagnóstico precoz es infrecuente verlo³.

Frecuentemente se afectan las MTF, lo que causa un ensanchamiento y dolor en el antepié y en los puntos de apoyo. La falta de instauración del tratamiento o su falta de eficacia lleva a deformidades de los dedos en martillo y *hallux valgus*¹.

La afectación de los hombros es más común en personas de edad avanzada con AR de debut tardío. La rodilla se suele afectar muy frecuentemente con derrame anterior o posterior (quiste de Baker). Este quiste de Baker puede causar una pseudocompresión de la vena safena externa².

En los tobillos la inflamación comienza en la articulación subastragalina, extendiéndose posteriormente a la tibioastragalina. El tendón más frecuentemente afecto de esta articulación es el tibial posterior, pudiéndose romper y generar un pie valgo con dolor crónico³.

La columna cervical no suele verse afectada, en el caso de que ocurra veremos dolor y rigidez de cuello debido a la tenosinovitis del ligamento trasverso de C1. Existe una complicación infrecuente pero muy grave que es la rotura o luxación del ligamento trasverso de C1, lo cual lleva a una subluxación atloaxoidea que requiere una cirugía de urgencia. Esta subluxación suele cursar de manera asintomática, por tanto, hemos de estar atentos a la exploración física y pruebas complementarias (como la resonancia magnética) ya que no existe relación entre el dolor de cuello y la gravedad de la mielopatía por dicha subluxación³.

La destrucción de las articulaciones mencionadas puede llegar a generar afectación de cualquier otra estructura vecina, por tanto, podemos encontrar: pseudotromboflebitis (debemos hacer diagnóstico diferencial con TVP), compresión del nervio cubital, compresión del nervio mediano, síndrome del túnel tarsiano, entre otras.

1.7.2. Manifestaciones extraarticulares.

Hasta un 40% - 50% de pacientes (según las series) tiene manifestaciones extraarticulares durante el curso de la enfermedad. Por orden de frecuencia podemos encontrar: síndrome de Sjögren en el 35%, nódulos reumatoides en un 25% de pacientes a lo largo de la enfermedad y un 7% al diagnóstico, neumonía pulmonar intersticial (NIU) en el 30%, pleurpericarditis en un 25%, vasculitis, escleritis con periescleritis y fenómeno de Raynaud, encontrando estas 3 últimas en menos de un 5% de los pacientes cada una de ellas³⁰. También, debido a la secreción de citoquinas inflamatorias (como TNF - α e IL-1) es frecuente encontrar un síndrome constitucional^{1,8}.

Además, se han descrito diferentes asociaciones con la AR: el síndrome de Felty³¹ (caída de los PMN con úlceras cutáneas en miembros inferiores y esplenomegalia) y el síndrome de Caplan (paciente con AR que además tiene neumoconiosis y nódulos reumatoides en el pulmón).

1.8. Comorbilidades.

Una de las comorbilidades más frecuentes de la AR es la osteoporosis, pero la más grave es la enfermedad cardiovascular, siendo la primera causa de muerte en pacientes con AR. Respecto a la población general los pacientes con AR tienen el doble de riesgo de infarto de miocardio y hasta un 50% más de riesgo de mortalidad cardiovascular^{1,30}. Por eso es fundamental controlar el riesgo cardiovascular, mediante el control de la inflamación (ya que la enfermedad inflama el endotelio y aumenta el riesgo) y también de la hipertensión arterial, obesidad y diabetes.

La segunda causa de muerte es la enfermedad pulmonar. En caso de haber afectación de vías respiratorias, suele ser a los 5 años tras el diagnóstico. La mortalidad se encuentra aumentada por la susceptibilidad de los pacientes con AR a las infecciones respiratorias debido al tratamiento inmunosupresor³⁰.

Existe también evidencia de que la inflamación sistémica que causa daño cerebral microvascular está asociada con el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular³⁰.

Conviene destacar que la detección temprana de las condiciones concomitantes y el manejo cercano y multidisciplinar de la actividad de la enfermedad, así como la monitorización de los diferentes factores de riesgo, son cruciales para minimizar la morbilidad y la mortalidad³⁰.

1.9. Diagnóstico

De acuerdo con las recomendaciones actuales, es necesaria una historia clínica detallada, una exploración física exhaustiva y una utilización adecuada de las pruebas complementarias. Lo que buscamos con estas exploraciones es encontrar a un paciente diana al cual le podemos aplicar los criterios del 2010²⁴. El diagnóstico temprano es de gran

importancia, ya que existe el llamado “periodo ventana”, periodo de tiempo en el cual la enfermedad es más susceptible de responder a cualquier tratamiento^{3,22}.

1.9.1. Historia clínica

La historia clínica deberá recoger los antecedentes familiares y personales, sintomatología de la enfermedad actual (características del comienzo del cuadro articular, evolución y duración), tratamiento actual y previo, episodios anteriores similares, y preguntar por posibles manifestaciones extraarticulares¹.

1.9.2. Exploración física

Se realizará el examen habitual de todos los aparatos y sistemas con una exploración exhaustiva del aparato locomotor, para así confirmar la artritis, el tipo de patrón articular y valorar si existe o no enfermedad sistémica³.

1.9.3. Laboratorio

No existe una única prueba diagnóstica específica de la AR. Una vez tenemos sospecha clínica de la AR, se deben realizar pruebas de laboratorio tanto para ayudar a confirmar el diagnóstico como para evaluar la gravedad de la enfermedad.

Hemos de solicitar un hemograma completo, bioquímica, serología, función renal y hepática. Es especialmente importante pedir el FR y los ACPA²⁴. Además, en algunos hospitales, existe la posibilidad de solicitar los anticuerpos antiproteínas carbamiladas (anti – carP), ya que son positivos hasta en el 20% de pacientes con ACPA, pero no se realiza de forma rutinaria. También es conveniente pedir los anticuerpos anti – nucleares (ANA) ya que en algún paciente son positivos¹.

La sensibilidad general del FR en la AR es del 69%, con una especificidad que alcanza el 85% e incluso más en poblaciones jóvenes y sanas. Los ACPA tienen una especificidad de más del 95%. Cuando un paciente tiene alguno de estos dos anticuerpos hablamos de artritis reumatoide seropositiva²⁴.

Algunos estudios revelan que positividad de ACPA también se asocia con el desarrollo de erosiones óseas y progresión radiológica de la enfermedad, independientemente de la presencia de FR. Debe realizarse un control estrecho pacientes con estos anticuerpos positivos, aunque tengan poca sintomatología^{24,32}. Los pacientes con AR seronegativa tienen

menos posibilidades de desarrollar lesiones erosivas de la enfermedad, pero debido a la ausencia de anticuerpos, el diagnóstico puede retrasarse pudiendo tener más actividad de la enfermedad al momento del diagnóstico²⁴.

También pedimos reactantes de fase aguda (VSG y PCR) que suelen encontrarse aumentados y están directamente relacionados con la actividad de la enfermedad. Además, en la analítica podemos ver distintos fenómenos que reflejan una inflamación crónica como la anemia normocítica y normocrómica (hasta en un 25%), hipoalbuminemia y/o trombocitosis.

Por otro lado, puede sernos útil la artrocentesis. En la AR encontraremos un patrón inflamatorio: recuentos elevados de leucocitos (más de 2000/mm³) con más del 50% de neutrófilos, niveles de glucosa inferiores a la normalidad (debido a la gran celularidad) pero nunca por debajo de la mitad del nivel plasmático. Además del recuento celular siempre ha de realizarse tinción de Gram, cultivo, y el análisis de cristales para descartar infección o cristales²⁴.

1.9.4. Radiología

La radiografía simple de las articulaciones comúnmente afectadas (manos, muñecas, pies y tobillos) son útiles para el diagnóstico. Los hallazgos más tempranos son: aumento del tejido blando periarticular, osteopenia yuxtaarticular en banda (muy característica), pinzamiento articular homogéneo y erosiones óseas que comienzan en el margen óseo intraarticular (en la zona de la inserción de la capsula, un área no cubierta por cartílago y susceptible a lesiones óseas tempranas)³². Estas características constituyen el ejemplo típico de una enfermedad poliarticular simétrica erosiva. Conforme va avanzando la enfermedad veremos más cambios en la radiografía.

Actualmente sabemos que las erosiones son muy precoces, de hecho, pueden ser previas al debut clínico de la enfermedad¹. El control de la afectación radiológica se hace mediante *el score de Sharp – van der Heijde* que nos permite saber exactamente el ritmo de destrucción articular anual que tiene el paciente³².

La ecografía Doppler, es otra herramienta diagnóstica con utilidad para detección de artritis inflamatoria temprana, ya que puede detectar anomalías aisladas de tejidos blandos, y también erosiones tempranas que no se ven en las radiografías^{1,32}.

1.10. Valoración del paciente con AR

La exploración física completa ha de repetirse de forma periódica en los pacientes con AR, para valorar actividad de la enfermedad, respuesta al tratamiento y poder detectar problemas de seguridad del tratamiento.

Tanto la evaluación inicial como las de seguimiento se apoyarán en la valoración sistemática de un conjunto mínimo de parámetros que evalúan el grado de actividad inflamatoria, de discapacidad funcional y de daño estructural. Son los siguientes:

- Número de articulaciones dolorosas.
- Número de articulaciones tumefactas.
- Dolor (mediante escala visual analógica).
- Actividad de la AR valorada por el paciente (VAS) mediante escala visual analógica.
- Reactantes de fase aguda que incluyen la VSG y PCR.
- HAQ (*Health Assessment Questionnaire*): cuestionario de capacidad funcional física.
- Daño radiológico en manos pies y tórax con el *Score de Sharp – van der Heijde* para evaluar el daño estructural.

El DAS28 es un índice de actividad de la enfermedad que junta la información de varios parámetros en un solo indicador. Está basado en el recuento de 28 articulaciones, valorando si son dolorosas y/o tumefactas (NAD28/NAT28), evaluación global de la enfermedad por el paciente (VAS) y la VSG²². La puntuación final se calcula mediante una fórmula matemática compleja, de manera que:

- Los puntajes superiores a 5,1 sugieren actividad alta.
- Entre 3,2 y 5,1 actividad moderada.
- Menos de 3,2 baja actividad.
- Menos de 2,6 indican un estado de remisión.

1.11. Tratamiento

Para desarrollar este apartado nos hemos basado en las recomendaciones de la EULAR (Liga Europea contra el Reumatismo) y de la ACR³³.

El tratamiento para la AR ha mejorado mucho en los últimos 30 años. Aún considerándose una enfermedad sin cura, los tratamientos actuales permiten a muchos pacientes funcionar a niveles normales e incluso no presentar signos de enfermedad activa. El objetivo principal del tratamiento es conseguir la remisión³⁴.

En 2022 la EULAR actualiza los principios generales y las recomendaciones del tratamiento³³, que se encuentran recogidos las *Tablas 2 y 3*.

Tabla 2: Principios generales del tratamiento de la AR. Tabla adaptada de bibliografía: *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*.³³

PRINCIPIOS GENERALES	
A.	El tratamiento de pacientes con AR debe tener como objetivo la mejor atención y ha de basarse en una decisión compartida entre el paciente y el reumatólogo.
B.	Las decisiones de tratamiento se fundamentan en actividad de la enfermedad, la progresión del daño estructural, y otros factores del paciente como las comorbilidades.
C.	Los reumatólogos son los especialistas que deben atender principalmente a los pacientes con AR.
D.	Los pacientes requieren acceso a múltiples medicamentos con diferentes mecanismos de acción para abordar la heterogeneidad de la AR.
E.	La AR presentan un alto costo individual, médico y social, los cuales deben ser considerados por el reumatólogo.

*AR: artritis reumatoide

Tabla 3: Recomendaciones del tratamiento de la AR. Tabla adaptada de bibliografía: *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*.³³

RECOMENDACIONES		NIVEL DE EVIDENCIA
1.	El tratamiento con FAME debe iniciarse tan pronto como se haga el diagnóstico de AR.	1a
2.	El tratamiento debe estar dirigido a alcanzar un objetivo de remisión sostenida o baja actividad de la enfermedad. Cualquier estado de mayor actividad es un control inadecuado de la enfermedad, exigiendo un cambio terapéutico, a menos que las características del paciente lo impidan. En este punto se especifica que el objetivo del tratamiento debe alcanzarse rápidamente ya que aquellos que no logran una mejoría significativa a los 3 meses, o que no logran el objetivo a los 6 meses, no alcanzarán el objetivo deseado posteriormente ³⁵ . Dicho objetivo ha de ser sostenido por un periodo mínimo de 6 meses.	1a
3.	El seguimiento debe ser frecuente en la enfermedad activa (cada 1 a 3 meses). Si no hay mejoría tras un máximo de 3 meses después del inicio del tratamiento o el objetivo no se ha alcanzado en 6 meses, se debe ajustar el tratamiento.	2b
4.	El Metotrexato (MTX) debe formar parte del primer escalón terapéutico.	2b
5.	En pacientes con contraindicación al MTX debemos considerar la Leflunomida o Sulfasalazina como parte del primer escalón terapéutico.	1a

Tabla 3: Recomendaciones del tratamiento de la AR. Tabla adaptada de bibliografía: *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*.³³

RECOMENDACIONES		NIVEL DE EVIDENCIA
6.	Se debe considerar el uso de glucocorticoides a corto plazo al iniciar o cambiar de FAME, debiéndose reducir tan pronto como sea posible.	1a
7.	Si el objetivo de tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FAMEsc, en ausencia de factores pronósticos desfavorables, se debe considerar cambiar de FAMEsc.	1a
8.	Si el objetivo de tratamiento no se alcanza con la primera estrategia de FAMEsc, en presencia de factores pronósticos desfavorables, se debe añadir un FAMEb o un iJAK.	5
9.	Los FAMEb y los FAMEt deben combinarse con un FAMEsc. En pacientes que no pueden usar FAMEcs como medicación concomitante, los inhibidores de la vía de la IL-6 y los FAMEt pueden tener algunas ventajas en comparación con otros biológicos.	1ª
10.	Si un FAMEb o FAMEt falla, se debe de cambiar por otro FAME biológico o FAME sintético dirigido. Si una terapia con anti – TNF falla, los pacientes pueden recibir otro inhibidor de TNF o un agente con otro mecanismo de acción.	1ª
11.	Si el paciente está en remisión después de la reducción gradual de los glucocorticoides, se puede intentar la reducción gradual de los FAMEb especialmente si están en combinación un FAMEsc.	

Tabla 3: Recomendaciones del tratamiento de la AR. Tabla adaptada de bibliografía: *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*.³³

RECOMENDACIONES		NIVEL DE EVIDENCIA
12.	Después de suspender los glucocorticoides, si un paciente está en remisión persistente se podría considerar la reducción gradual del FAME, ya sean convencionales, dirigidos o biológicos.	1b

*AR: artritis reumatoide; FAME: fármacos modificadores de la enfermedad; MTX: Metotrexato; FAMEsc: FAME sintético convencional; FAMEb: FAME biológico; iJAK: inhibidor de JAK; FAMEt: FAME sintéticos dirigidos; TNF: factor de necrosis tumoral.

La última recomendación ha sido modificada respecto al 2019 pues diversos estudios demostraron que no había diferencias clínicas ni económicas al comparar distintas secuencias de retirada³⁶. También se destaca que la retirada conlleva mucho más riesgo de nuevos brotes respecto a la reducción de dosis, por lo que muchas veces se prefiere esto último en comparación con la supresión completa del tratamiento.³³

Basándonos en estos 12 puntos, podemos decir que lo indicado es iniciar el tratamiento, nada más tener el diagnóstico de AR, con medicamentos antirreumáticos modificadores de la enfermedad²². Estos fármacos no solo alivian los síntomas, también retrasan el avance de la enfermedad y mejoran la calidad de vida del paciente.

Existen dos grupos de FAME: sintéticos y biológicos. Respecto a los sintéticos, están los FAME sintéticos convencionales (FAMEsc) como son Metotrexato (el más usado), Leflunomida, Sulfasalazina e Hidroxicloroquina y los sintéticos dirigidos (FAMEt) que actúan intracelularmente como los inhibidoras de las quinasas de *Janus* (iJAK): Tofacitinib, Baricitinib, Filgotinib y Upadacitinib. Por otro lado, los biológicos (que se encargan de bloquear señales químicas que producen inflamación y daño articular) tenemos los originales y los biosimilares. Dentro de los biológicos los podemos clasificar en función de la molécula que bloquean: anti – TNF alfa (Infliximab, Adalimumab, Etanercept, Certolizumab), anti IL-6 (Tocilizumab, Sarilumab), antiCD-20 (Rituximab), anti CD-28 (Abatecept) y anti IL-1 (Anakinra).

Lo más común es iniciar con Metotrexato junto con antiinflamatorios no esteroideos o dosis bajas de glucocorticoides, ya que los FAME tardan entre 1-2 meses en hacer en efecto, pero siempre hemos de reducirlos tan pronto como sea posible^{33,37}. Desafortunadamente, esas terapias, son insuficientes para controlar la enfermedad en 3 de cada 4 pacientes³⁸.

Si no se consigue el objetivo a los 6 meses o mejoría a los 3 meses de tratamiento con un FAMEsc en monoterapia, podemos probar con otro FAMEsc o bien, si existen factores pronósticos desfavorables pasar a la terapia biológica o terapias dirigidas con iJAK, tal como se indica en las recomendaciones de la EULAR³³. Actualmente es preferible la combinación de un FAMEsc con un FAMEb o con un FAMEt antes que asociar dos sintéticos convencionales. Los biológicos o las terapias dirigidas se pueden usar tanto en combinación con los sintéticos convencionales o en monoterapia, cuando los FAMEsc no son tolerados³⁷.

Para optimizar el tratamiento en la AR es muy importante la educación del paciente y el control adecuado por un equipo de especialistas que aseguren una correcta monitorización de la enfermedad.

Cabe destacar que todo paciente con un FAME o terapia biológica debe someterse a una serie de controles de laboratorio básicos, que incluyen el despistaje de la hepatitis B, hepatitis C y tuberculosis. La presencia de hepatitis viral o tuberculosis latente no excluye el uso de inmunosupresores, pero requiere de tratamiento iniciado al menos 1 mes antes de comenzar el tratamiento de la AR³⁹. Además, antes de iniciar estos tratamientos, idealmente los pacientes deberían recibir las siguientes vacunas: neumocócica, influenza, hepatitis B, virus del papiloma humano y herpes zóster (esta última está indicada en pacientes que reciben tratamiento con iJAK, ya que en los estudios realizados los pacientes con este tratamiento desarrollaban el zóster con frecuencia.)³⁹

En 2020 la EULAR definió el concepto de “AR difícil de tratar” a todo paciente que cumpla estos tres criterios: 1) que haya sido tratado según las recomendaciones de la EULAR y fracaso de dos o más FAMEb o FAMEt (con diferentes mecanismos de acción) tras fracaso del tratamiento con FAMEsc; 2) signos sugestivos de enfermedad activa o progresiva definida como uno más de los siguientes: actividad de la enfermedad al menos moderada, signos y/o síntomas que sugieran enfermedad activa, incapacidad de disminuir el tratamiento con corticoides, progresión radiográfica rápida (con o sin signos de enfermedad activa) y enfermedad bien controlada pero que aún presenta síntomas de AR que están causando una

reducción de la calidad de vida; 3) el manejo de los signos y síntomas es percibido como problemático por el reumatólogo y/o paciente⁴⁰. Un año después fueron publicados los puntos a considerar en el manejo de la AR difícil de tratar, donde se destaca que lo primero es considerar un diagnóstico erróneo y valorar falta de adherencia al tratamiento por parte del paciente, una vez descartado esto, se recomienda el tratamiento con FAMEb o FAMEt con un objetivo diferente y diferente mecanismo de acción, además de hacer hincapié en el tratamiento de las comorbilidades y el tratamiento no farmacológico⁴¹.

1.11.1. Inhibidores de JAK (iJAK)

Para poder realizar un estudio correcto sobre la eficacia en la práctica real de los iJAK es necesario conocer su mecanismo de acción.

Las citoquinas son pequeñas moléculas encargadas de transmitir información de una célula a otra mediante unos receptores de superficie celular. Un mismo receptor puede unirse a distintos tipos de moléculas y generar distintas órdenes. La transmisión de la señal se realiza a través de una fosforilación en la parte intracelular de unas moléculas llamadas quinasas de *Janus* (JAK), que son enzimas encargadas de la transducción de señal intracelular. Esta fosforilación atrae a otra molécula activadora de la transcripción llamada STAT, que a su vez se fosforilan por la acción de las JAK. Las STAT fosforiladas se dimerizan y solo en estas circunstancias puede entrar al núcleo y desencadenar la transcripción del ADN que acabará en la síntesis de proteínas⁴².

Toda esta cadena de traducción de señales involucra cuatro isoformas de JAK (JAK 1, JAK 2, JAK 3 y TYK 2) y siete tipos de STAT, que se combinan de forma diferente en función de la molécula que se une al receptor.

Más de 50 moléculas (interleuquinas, interferones, factores endocrinos, eritropoyetina, trombopoyetina y factor estimulante de granulocitos macrófagos) ejercen sus efectos a través de combinaciones específicas de JAK. Al inhibir esta acción con los fármacos conseguimos efectos beneficiosos, pero también potenciales efectos adversos⁴³. Al bloquear el sistema JAK impedimos la síntesis de los interferones alfa, cuya función es defendernos frente a los virus, por eso un mayor riesgo de las viriasis, en particular el herpes zóster. También podemos encontrar anemia como efecto secundario, pues la eritropoyetina se une a estos receptores, usando el sistema JAK para poder sintetizar hemoglobina, de la misma manera

que encontramos más riesgo de eventos tromboembólicos al bloquear la producción de trombopoyetina.

A pesar de los riesgos, estos fármacos ejercen efectos inmunomoduladores que han supuesto un cambio de paradigma en la estrategia de tratamiento para las enfermedades autoinmunes sistémicas refractarias, entre ellas la AR⁴².

Baricitinib es un inhibidor selectivo y reversible de JAK 1 y JAK 2, las cuales traducen señales intracelulares involucradas en la hematopoyesis, la inflamación y la función inmune. Tofacitinib inhibe de manera preferente JAK 1 y JAK 3, mientras que Upadacitinib actúa preferentemente sobre JAK1, modulando así la respuesta inflamatoria e inmune.⁴²

1.12. Pronóstico

La AR es una enfermedad crónica y progresiva que, si no se trata adecuadamente, causa daño articular extenso, dolor crónico, discapacidad (es la causa del 5% de las incapacidades permanentes), disminución de la calidad de vida y aumento de la mortalidad.

Durante los primeros 10 años aumenta la discapacidad a la par que aumenta el fenómeno inflamatorio. Pasado este periodo de tiempo, la discapacidad es dependiente del daño estructural. Sin tratamiento correcto la esperanza de vida cae hasta 5 – 10 años respecto a la población general ya que aumenta la mortalidad por enfermedad cardiovascular, infecciones (por la propia enfermedad y por los tratamientos inmunosupresores) y tumores (sobre todo linfoma y cáncer de pulmón).

Por todos estos motivos es muy importante tener una temprana sospecha diagnóstica, derivarla, hacer un diagnóstico precoz y tratarla de forma adecuada desde el inicio.

1.13. Justificación del estudio

Como se ha mencionado, la AR es una enfermedad de prevalencia considerable a nivel mundial. El tratamiento ha cambiado mucho a lo largo de los años y el futuro está en manos de los nuevos fármacos biológicos con vistas a cambiar el curso de la enfermedad.

Actualmente, existen cada vez más investigaciones sobre las posibles indicaciones de las moléculas inhibitoras de las JAK *quinasas*, siendo una de las principales la AR. Numerosos ensayos clínicos han demostrado su eficacia al igual que también han revelado algunos efectos adversos derivados del uso de estos fármacos, sin embargo, existen pocos datos sobre ellos fuera de condiciones experimentales.

A su vez, uno de los objetivos más importantes de las sociedades de reumatología es encontrar la secuencia adecuada de fármacos que nos permita conseguir resultados beneficiosos antes de llegar a situaciones clínicas irreversibles, pero sin generar efectos adversos considerables en los pacientes.

Por estos motivos y dado que el uso de inhibidores de JAK está cada vez más al alcance de nuestros pacientes diagnosticados de AR, es importante seguir realizando estudios como el presentado, que recojan tanto su efectividad como sus eventos adversos en práctica clínica habitual para poder garantizar el uso óptimo de estos fármacos.

2. HIPÓTESIS

Upadacitinib, Baricitinib y Tofacitinib son fármacos aprobados para la AR moderada grave en pacientes adultos que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a uno o más FAME. Su eficacia y seguridad está ampliamente demostrada en los ensayos clínicos, sin embargo, ya que en la práctica clínica las condiciones pueden variar, podrían esperarse resultados diferentes.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo general

El objetivo general del presente trabajo es describir la eficacia y seguridad de Upadacitinib, Baricitinib y Tofacitinib en pacientes con AR y analizar si existen diferencias entre ellos en la práctica clínica real. ²

3.2. Objetivos específicos

Se plantean los siguientes objetivos específicos:

- Analizar eficacia y seguridad en función del inhibidor de JAK prescrito.
- Estudiar las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.
- Valorar los resultados en función de la adherencia al tratamiento (continuaron o abandonaron).
- Evaluar la frecuencia de aparición de eventos adversos reportados, así como de eventos adversos serios (entendidos estos como: infarto, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, cáncer o cualquier evento que requiera hospitalización).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Diseño y población del estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal y multivariante, a partir de la recogida de datos de pacientes diagnosticados de AR en el servicio de Reumatología del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València* que iniciaron alguno de los tres iJAK estudiados (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib) entre el periodo de octubre de 2013 a enero de 2023.

Para obtener a los pacientes del estudio se utilizó una técnica de muestreo no probabilístico denominada *muestreo de casos consecutivos* que consiste en seleccionar a aquellos pacientes que, durante un intervalo de tiempo, cumplan todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Se aplicaban los **criterios de inclusión**, a saber:

- En tratamiento con Upadacitinib, Baricitinib o Tofacitinib.
- Diagnóstico de Artritis reumatoide.

Posteriormente, se aplicaron los siguientes **criterios de exclusión**:

- Pacientes que no pertenezcan al servicio de reumatología del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València*.
- Pacientes pertenecientes al servicio de reumatología del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València* que durante el seguimiento son trasladados a otro hospital.
- Menores de 18 años.

Se comenzó la recopilación de datos de diferentes pacientes en tratamiento con iJAK para distintas patologías reumáticas, pero para nuestro estudio solo incluimos a aquellos con diagnóstico de artritis reumatoide, que sumaban un total de 174 pacientes. 148 mujeres y 26 hombres, con una mediana de edad de 43 años.

4.2. Variables de estudio

Para el análisis estadístico tomamos las siguientes variables:

- **Variables demográficas:**
 - Sexo (cualitativa dicotómica)
 - Edad al diagnóstico de AR (cuantitativa discreta)
 - Edad inicio JAK (cuantitativa discreta)

- **Variables clínicas:**
 - Exitus (cualitativa dicotómica)
 - Diagnóstico de Artritis Reumatoide (cualitativa dicotómica)
 - Hipertensión arterial (cualitativa dicotómica)
 - Diabetes (cualitativa dicotómica)
 - Dislipemia (cualitativa dicotómica)
 - Hábito tabáquico (cualitativa dicotómica)
 - Motivo fin del tratamiento (cualitativa nominal)
 - Eventos adversos durante el tratamiento (cualitativa nominal)
 - Eventos adversos serios durante el tratamiento (cualitativa nominal)
 - Tuberculosis (cualitativa dicotómica)
 - Herpes (cualitativa dicotómica)
 - Vacunación COVID (cualitativa dicotómica)
 - Vacunación gripe (cualitativa dicotómica)
 - Vacunación herpes zóster (cualitativa dicotómica)

- **Variables sobre el tratamiento:**
 - Corticoide oral (cualitativa dicotómica)
 - Dosis de corticoide (mg/día) (cuantitativa discreta)
 - Meses de tratamiento (cuantitativa discreta)
 - Tipo de JAK (cualitativa nominal)
 - Dosis de JAK (cuantitativa discreta)
 - FAME concomitante (cualitativa dicotómica)
 - Primera indicación de JAK (cualitativa dicotómica)

- JAK previo (cualitativa dicotómica)
- Biológico previo (cualitativa dicotómica)
- Fallo a 1 biológico (cualitativa dicotómica)
- Fallo a 2 biológicos (cualitativa dicotómica)
- Fallo a 3 o más biológicos (cualitativa dicotómica)

Estas variables se han utilizado para describir la eficacia y seguridad de los tratamientos a estudiar. Definidos estos términos como:

- Eficacia:

Capacidad de lograr el efecto que se desea o se espera. En términos epidemiológicos la efectividad difiere de la eficacia en que tiene en cuenta la capacidad para lograr el efecto deseado en el mundo real. Mientras que eficacia se refiere a dicha capacidad en condiciones ideales.

- Seguridad

Según la OMS, es la reducción del riesgo de daño asociado a la asistencia sanitaria a un mínimo aceptable⁴⁴. Cuando se trabaja con fármacos el concepto de seguridad es relativo, porque todo fármaco puede ser tan perjudicial como beneficioso. Se conoce como margen de seguridad la diferencia entre la dosis eficaz habitual y la dosis que causa reacciones adversas graves o de riesgo mortal. En nuestro estudio, hemos definido la seguridad en función de la aparición de eventos adversos y de eventos adversos serios (ver apartado de resultados).

Existe una pequeña diferencia entre los términos de “efecto adverso” y “evento adverso” ya que *efectos adversos* hace referencia cualitativamente a los distintos acontecimientos no deseados ocurridos al utilizar estos fármacos mientras que *eventos adversos* contabiliza todos los acontecimientos no deseados ocurridos. *Ejemplo*: 3 episodios de herpes zóster es 1 efecto adverso y 3 eventos adversos.

4.3. Recopilación de datos

Se consideró *caso* a todo paciente mayor de 18 años en tratamiento con iJAK y diagnóstico de AR que formaran parte del servicio de Reumatología del *Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València*

De los 174 pacientes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión, se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos, comorbilidades, adherencia terapéutica y eventos adversos de los pacientes a los cuales se les había prescrito un inhibidor de JAK. Para ello, la recogida de datos se obtuvo mediante el programa *Orion Clínic* versión 13 accediendo a la historia clínica de cada paciente desde un ordenador perteneciente al servicio de Reumatología. Dichas historias clínicas fueron la fuente información del estudio.

Se extraen datos desde el momento de la historia clínica en el que el paciente comienza el tratamiento con iJAK hasta finalización de este (incluyendo un periodo de tiempo posterior para poder analizar posibles efectos residuales del fármaco) o bien hasta acabar el periodo de estudio si continúan con el tratamiento. También se accede a los registros de otros servicios (urgencias, neumología, medicina interna, etc) para tener una visión más certera de episodios adversos o concomitantes que haya podido tener el paciente durante el tratamiento y así evitar la pérdida de datos potenciales. Si el inicio del tratamiento es a cargo de otro hospital se accede a la historia clínica del mismo.

4.4. Análisis de estadístico de datos

Los datos recogidos correspondientes a los pacientes del presente estudio se trabajaron utilizando el Software R.

Con dichos datos se realizó un análisis descriptivo usando tablas de frecuencia, con recuentos y porcentajes. Las variables cualitativas las hemos expresado en forma de números absolutos o porcentajes. Para describir las variables cuantitativas hemos utilizado medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión (desviación típica y rango intercuartílico). Las bases de datos fueron recogidas entre Excel y Microsoft Access.

4.5. Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del hospital y se ha llevado a cabo siguiendo los principios éticos básicos para la investigación médica de la Declaración de Helsinki ⁴⁵.

Se ha preservado el anonimato y la intimidad, tanto de los pacientes participantes como de toda su información y documentación, a lo largo de los procesos de recogida y registro de datos, de acuerdo con las condiciones estipuladas en la Ley 41/2002 de 14 de noviembre, básica reguladora del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y según la Ley Orgánica 3/2018, del 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

5. RESULTADOS

Se procede a explicar los resultados, detallando primero los datos generales, y posteriormente, agrupando en 3 subapartados en función si: suspenden o continúan el tratamiento, presentaron o no eventos adversos y, por último, si presentaron o no eventos adversos severos.

5.1. Características generales

5.1.1. Características demográficas.

Tras la recogida de datos, fueron incluidos en el estudio 206 prescripciones de iJAK sobre un total de 174 pacientes (27 pacientes tuvieron dos prescripciones y 5 pacientes tuvieron tres prescripciones). Los resultados referidos a las características demográficas se detallan a continuación:

Respecto al total de pacientes, la muestra cuenta con 26 hombres (14,94%) y 148 mujeres (85,05%), como se muestra en la *Figura 2*. Por tanto, según nuestro estudio, hay 5,69 veces más riesgo de llevar tratamiento con iJAK si eres mujeres respecto si eres hombre (RP = 5,69).

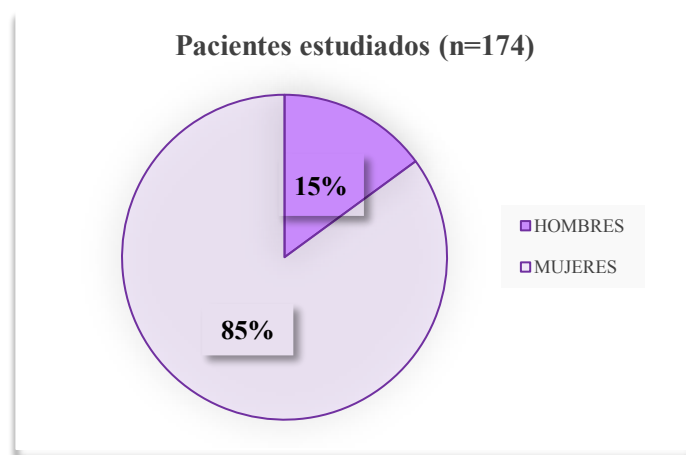


Figura 2: Distribución de los pacientes estudiados por sexo.

La media de edad fue de 43,5 años (con una desviación estándar de 13,29). Respecto a la edad de inicio del tratamiento, encontramos una media de 55,74 años y una desviación estándar de 11,95.

Del total de pacientes, 125 (71,83%) contaban con alguna de las siguientes comorbilidades: HTA (49 pacientes, el 28,16% de la muestra), diabetes (16 pacientes, el 9,19% de la muestra), dislipemia (59 pacientes, 33,9 % de la muestra). Además, 35 pacientes eran fumadores durante del tratamiento. Esta distribución se recoge en la *Figura 3*.

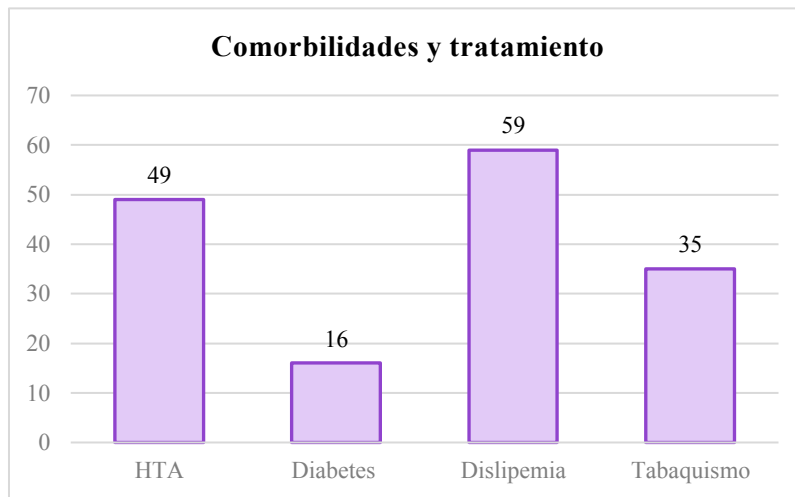


Figura 3: Frecuencia de comorbilidades y tabaquismo en la población del estudio.

Respecto a la proporción de los pacientes que estaban vacunados durante el estudio, 145 de ellos (83,33%) contaban con la pauta adecuada de vacunación COVID; 79 de ellos (45,4%) se encuentran correctamente vacunados de la gripe y 18 de ellos (10,34%) recibieron la vacuna del herpes zóster.

Durante el seguimiento hubo un total de 3 exitus (1,45%) todos ellos mujeres, 1 de ellas en tratamiento con Tofacitinib y 2 con Baricitinib.

Las características generales de nuestros pacientes se encuentran recogidas en la siguiente tabla de frecuencias (*Tabla 4*). Las variables cualitativas se expresan en su valor absoluto y el porcentaje que representa respecto a la muestra y las cuantitativas se expresan con la media, desviación estándar, mediana y rango intercuartílico.

Tabla 4: Características generales de los pacientes con diagnóstico de AR y tratamiento con iJAK participantes en nuestro estudio.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA (%)
	Media (DS) / n (%)
	Mediana (1° - 3° Q.)
Sexo	
Varón	26 (14,94%)
Mujer	148 (85,05%)
Edad diagnóstica de AR (años)	Media y DS: 43,5 (13,29)
	Mediana y rango: 43 (34,25 – 52)
Edad inicio iJAK (años)	Media y DS: 55,74 (11,95)
	Mediana y rango: 57 (47,63 – 75)
Dosis de corticoide (mg /día)	Media y DS: 3,94 (3,42)
	Mediana y rango: 5 (0 – 5)
Meses de tratamiento con iJAK	Media y DS: 23,67 (18,47)
	Mediana y rango: 19 (8 – 38)
Exitus	
No	171 (98,28%)
Sí	3 (1,72%)
Diagnóstico de AR	174 (100%)
Post iJAK	
ANTI – CTLA4	5 (2,8%)
ANTI – IL6	10 (5,74%)
ANTI – JAK	1 (0,57%)
ANTI – TNF	12 (6,89%)

Tabla 4: Características generales de los pacientes con diagnóstico de AR y tratamiento con iJAK participantes en nuestro estudio.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA (%)
Post iJAK	
No	139 (79,88%)
Otros	7 (4,02%)
HTA	
No	125 (71,84%)
Sí	49 (28,16%)
Diabetes	
No	158 (90,80%)
Sí	16 (9,19%)
Dislipemia	
No	115 (66,1%)
Sí	59 (33,9%)
Hábito tabáquico	
No	139 (79,88%)
Sí	35 (20,11%)
Seguimiento	
Continua	131 (65,28%)
Suspende	43 (24,71%)
Tipo de iJAK	
Baricitinib	61 (35,05%)
Filgotinib	3 (1,72%)
Tofacitinib	74 (42,53%)

Tabla 4: Características generales de los pacientes con diagnóstico de AR y tratamiento con iJAK participantes en nuestro estudio.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA (%)
Tipo de iJAK	
Upadacitinib	36 (20,68%)
Dosis de iJAK	
Baricitinib 2 mg/día	13 (7,47%)
Baricitinib 4 mg/día	48 (27,58%)
Filgotinib 200 mg/día	3 (1,72%)
Tofacitinib 10 mg/día	73 (49,95%)
Tofacitinib 5 mg/día	1 (0,57%)
Upadacitinib 15 mg/día	36 (20,68%)
FAME concomitante	
Combinación FAME	6 (3,44%)
No	71 (40,8%)
Sí	97 (55,74%)
Segundo FAME	
HCQ	4 (2,29%)
LFM	2 (1,14%)
No	168 (96,55%)
Corticoide oral	
No	63 (36,2%)
Sí	111 (63,79%)

Tabla 4: Características generales de los pacientes con diagnóstico de AR y tratamiento con iJAK participantes en nuestro estudio.

CARACTERÍSTICAS	FRECUENCIA (%)
iJAK previo	
No	149 (85,63%)
Sí	25 (14,36 %)
Biológico previo	
No	77 (44,25%)
Sí	97 (55,74%)
Vacunación COVID	
No	29 (16,66%)
Sí	145 (83,34%)
Vacunación gripe	
No	95 (52,59%)
Sí	79 (45,4%)
Vacunación zoster	
No	156 (89,66%)
Sí	18 (10,34%)

* **AR**: artritis reumatoide; **iJAK**: inhibidores de JAK; **HTA**: hipertensión arterial; **FAME**: fármacos modificadores de la enfermedad; **HCQ**: hidroxicloroquina; **LFM**: Leflunomida.

5.1.2. Características del tratamiento.

Respecto al tipo de inhibidor de JAK incluido en cada prescripción vemos que: 72 prescripciones (34,95%) fueron de Baricitinib, 3 (1,46%) de Filgotinib, 93 (45,15%) de Tofacitinib y 38 (18,45%) de Upadacitinib. Representado en la *Figura 4*.

La mayoría de los pacientes del estudio estaban en tratamiento con corticoide oral, concretamente 111 (63,79%), siendo la media de dosis de dicho tratamiento 3,94 mg/día (con una desviación estándar de 3,42).

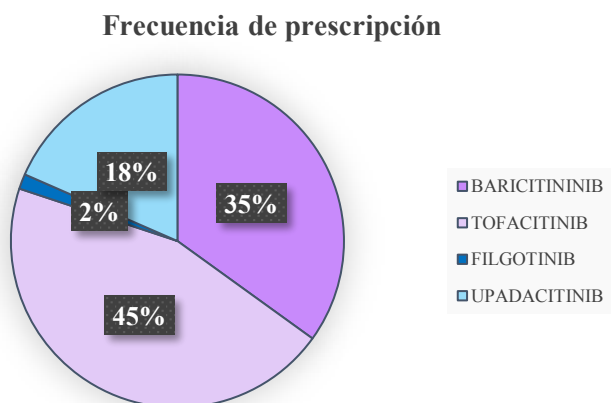


Figura 4. Distribución tipo de iJAK pautado en la población del estudio.

103 pacientes (59,19% del total) también incluían en su tratamiento otros FAME concomitantes, de los cuales, 35 estaban en tratamiento con Baricitinib, 3 con Filgotinib, 44 con Tofacitinib y 21 con Upadacitinib. Además 6 de estos pacientes llevaban tratamiento en combinación de iJAK con dos FAME (3 con Tofacitinib, 2 con Upadacitinib y 1 con Baricitinib).

Respecto al tratamiento previo que recibieron los pacientes del estudio: 40 pacientes (22,98%) tuvieron un fallo a 3 o más biológicos previos, 18 pacientes (10,34%) a 2 biológicos previos y 37 (21,26%) de ellos tuvieron fallo 1 biológico previo. Además 25 pacientes habían recibido un inhibidor de JAK previamente.

La media de duración del tratamiento fue de 23,67 meses (una desviación estándar de 18,47).

Durante el seguimiento, 13 pacientes (7,47%) sufrieron algún evento adverso. Los eventos adversos se detallan en los siguientes apartados.

5.2. Características por seguimiento

Del total de prescripciones, 136 (66,02%) continuaron el seguimiento durante todo el estudio y 70 (33,98%) suspendieron el tratamiento antes de su finalización.

5.2.1. Prescripciones que continuaron el tratamiento.

Respecto a las prescripciones que fueron continuadas durante todo el seguimiento, la media de edad fue 43,85 años (con una desviación estándar de 13,38) y una mediana de 44. La media de edad de inicio de este grupo fue de 55,54 años (desviación estándar de 12,04). En cuanto al sexo, 21 de estas prescripciones fueron en hombres (15,44% del total de participantes que no suspendieron) y 115 en mujeres (un 84,56%).

Si nos centramos en las comorbilidades: en 34 de las prescripciones (el 25%) existía HTA, en 10 (7,35%) había diagnóstico de diabetes y en 43 de ellas (31,62%) diagnóstico de dislipemia. Además, en el 29,25% de las prescripciones que continuaron hasta final el estudio fueron en pacientes fumadores.

Desglosándolos en función del tipo de iJAK presente en cada prescripción encontramos lo siguiente: 52 pacientes (38,24%) estaban en tratamiento con Baricitinib, 3 pacientes (2,21%) en tratamiento con Filgotinib, 47 pacientes (34,56%) en tratamiento con Tofacitinib y 34 pacientes (25%) en tratamiento con Upadacitinib.

Frecuencia de JAK en pacientes que continuaron

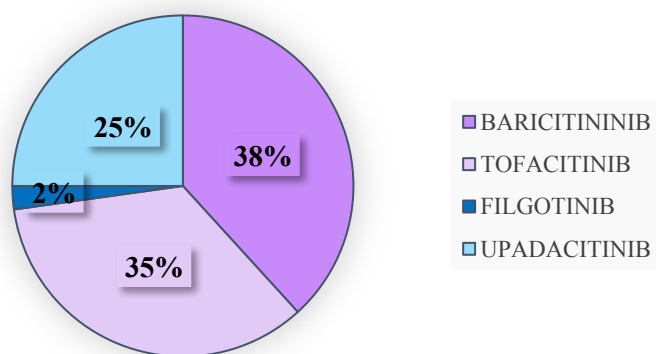


Figura 5: Frecuencia del uso de cada uno de los inhibidores de JAK para aquellas prescripciones que continuaron durante todo el estudio.

La media de meses de tratamiento en este grupo de prescripciones fue de 29,96 meses.

En 81 (59,55%) de estas prescripciones existía tratamiento concomitante con otro FAME y en 84 de ellas (61,76%) tratamiento concomitante con corticoides orales (siendo la dosis media de corticoides de 3,69 mg/día y una desviación estándar 3,28).

Es conveniente distinguir entre las 114 prescripciones que fueron la primera indicación de JAK de cada paciente (83,82%) respecto las 22 prescripciones en pacientes que ya habían recibido un JAK previo (16,17%). Además 38 (27,94%) de estas prescripciones contaban con el antecedente de fallo a un algún biológico previo: en 16 de ellas había habido fallo a 3 o más biológicos (11,76%), en 8 de ellas fallo a 2 biológicos (5,8%) y en 13 de ellas fallo a 1 biológico (9,55%). Esta distribución se encuentra recogida en la *Figura 6*.

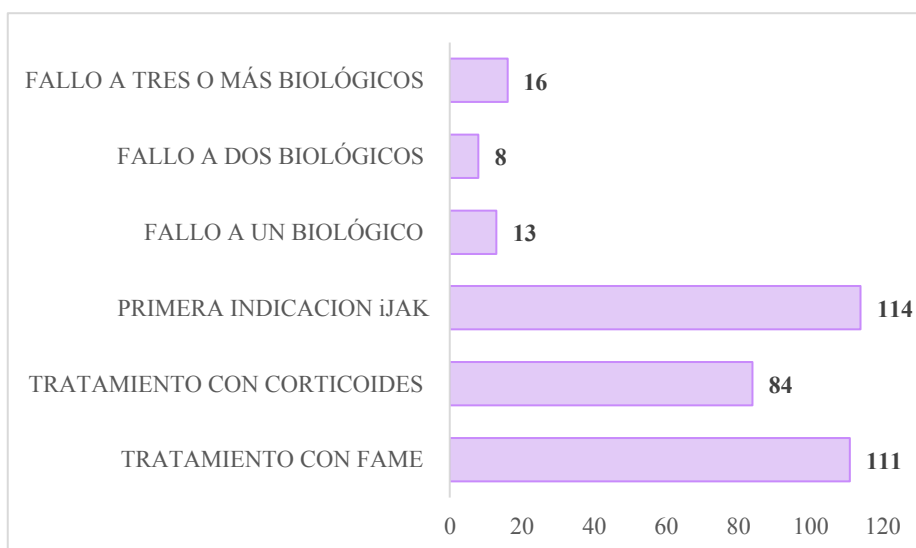


Figura 6: Frecuencia de prescripciones en función la presencia de tratamiento concomitante y fallo a biológicos previos

En 12 de estas prescripciones (8,82%) encontramos EA, mientras que no encontramos ninguno en los 124 restantes. Ninguno de ellos presentó tuberculosis activa ni herpes. Tampoco hubo ningún episodio de eventos adversos serios.

La vacunación de este grupo de pacientes fue la siguiente: 119 (87,5%) cumplían con la pauta de vacunación completa del COVID, 68 (69,39%) la vacunación de la gripe y 18 de ellos (13,24%) vacunados del herpes zóster.

5.2.2. Prescripciones suspendidas antes de la finalización del estudio.

Del total de las prescripciones, 70 se suspendieron durante el periodo de estudio, sobre estas prescripciones encontramos los siguientes resultados:

La media de edad fue 42,83 años (con una desviación estándar de 13,18) y una mediana de 42. La media de edad de inicio de este grupo de pacientes fue de 56,13 años (desviación estándar de 11,86). Respecto al sexo, 8 fueron en hombres (11,43% del total de participantes que suspendieron) y 62 en mujeres (un 88,57%).

En cuanto a las comorbilidades de este grupo: 20 de las prescripciones (28,99%) tenían diagnóstico de HTA, 6 (8,7%) de diabéticos y 25 (36,23%) diagnóstico de dislipemia. Además, un 24,39% (10 prescripciones) eran fumadores.

Si separamos a los pacientes en función del fármaco prescrito encontramos lo siguiente (*Figura 7*): 20 pacientes (28,57%) estaban en tratamiento con Baricitinib, 46 pacientes (65,71%) estaban en tratamiento con Tofacitinib y 4 pacientes (2,86%) estaban en tratamiento con Upadacitinib. Ninguno de ellos llevó Filgotinib

Frecuencia de iJAK en pacientes que suspendieron.

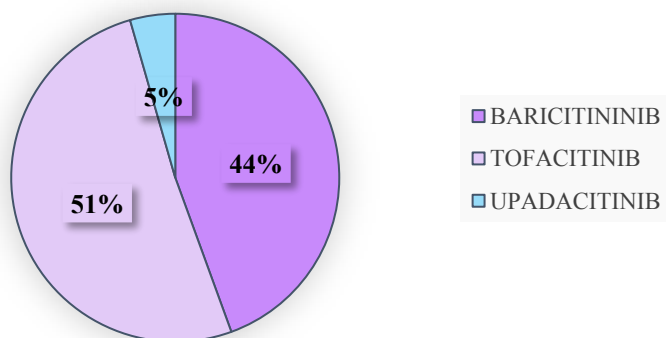


Figura 7: Frecuencia del uso de cada uno de los inhibidores de JAK para aquellas prescripciones que suspendieron antes de finalizar el seguimiento.

Si comparamos la proporción de pacientes que se suspendieron respecto al total de pacientes que iniciaron el tratamiento para cada uno de los tipos de inhibidores de JAK vemos que: el 27,78% de las prescripciones iniciadas con Baricitinib se suspendieron, el 49,43% de aquellas iniciadas Tofacitinib se suspendieron y el 10,52% de las que se iniciaron con Upadacitinib. Ninguna de las prescripciones de Filgotinib se suspendió.

La media de meses de tratamiento en este grupo de prescripciones fue de 11,44 meses.

De las prescripciones que suspendieron durante estudio, 47 de ellas (69,12%) llevaban corticoides junto con iJAK, con una media de dosis de 4,43 mg/día. Mientras que 40 de estas prescripciones fueron junto con otro FAME.

8 de estas prescripciones (11,42%) fueron en pacientes que ya habían llevado un iJAK previamente, y 50 de ellas (71,42%) en pacientes que ya habían recibido un biológico previamente (23 con fallos a 3 o más biológicos, 11 con fallo a 2 biológicos, y 16 con fallo a un biológico). Esta distribución se encuentra recogida en la *Figura 8*.

Respecto a los eventos adversos del tratamiento, 68 de ellos (97,14%) no presentaron ninguno y 2 (2,86%) de ellos sí. Solamente 1 de ellos presentó tuberculosis activa (1,85%). No hubo ningún herpes. Tampoco hubo ningún episodio de eventos adversos serios.

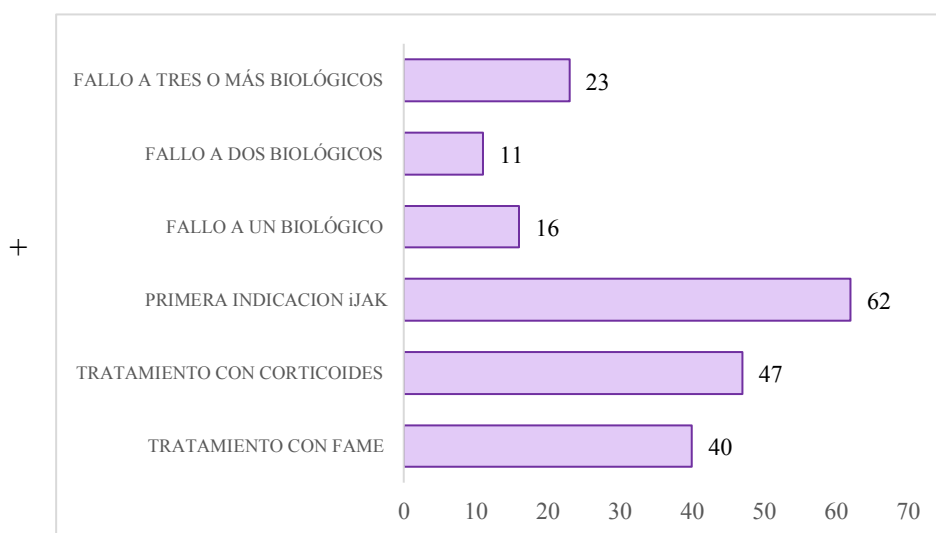


Figura 8: Frecuencia de prescripciones en función la presencia de tratamiento concomitante y fallo a biológicos previos.

Desarrollándolo en función del motivo del fin de tratamiento: 14 (20%) fue debido a un fallo primario, 26 (37,14%) por un fallo secundario, 28 (40%) por una reacción adversa y 2 (2,86%) por otros motivos. De las reacciones adversas, se registró el motivo de 8 de ellas (28,57%): 1 por alteraciones analíticas, 2 por alteraciones gastrointestinales, 3 por infecciones y 1 por un evento cardiovascular. Además 4 pacientes (5,71%) fallecieron durante el seguimiento del estudio.

Causas finalización tratamiento

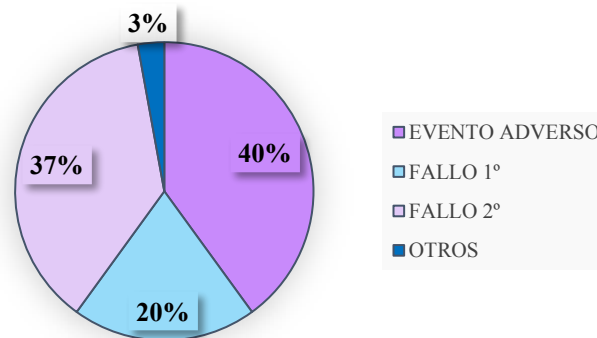


Figura 9: Motivos que llevaron a suspender el seguimiento de las prescripciones del estudio.

Analizando los resultados función del tipo de iJAK prescrito vemos que:

- El 20% del total de interrupciones de Baricitinib fueron debidas a un fallo primario del fármaco, el 50% fueron por un fallo secundario y el 30% por un evento adverso.
- El 17,39% del total de interrupciones de Tofacitinib fueron debidas a un fallo primario, el 34,78% fueron por un fallo secundario y el 43,47% por un evento adverso.
- El 50% del total de interrupciones de Upadacitinib fueron debidas a un fallo primario, mientras que el otro 50% fue debido a un evento adverso.

La vacunación de este grupo de pacientes fue la siguiente: 53 (76,81%) cumplían con la pauta de vacunación completa del COVID, 29 (72,5%) la vacunación de la gripe y 66 de ellos (95,65%) vacunados del herpes zóster.

Se registró el tratamiento con el cual continuaron los pacientes después de cada prescripción de iJAK que se suspendió: 6 de ellas (9,38%) cambiaron a anti – CTLA4, 14 (21,88%) cambiaron a un anti – IL6, 21 de ellas (32,81%) se cambió la pauta u otro iJAK y 12 de estas prescripciones (18,75%) a un anti – TNF. El resto de las prescripciones restantes cambiaron a otros tratamientos no especificados.

5.3. Características por eventos adversos

5.3.1. Visitas con eventos adversos

Respecto a un total de 1058 visitas, en 262 se registraron eventos adversos (24,76%), siendo 47 de ellas correspondientes a hombres y 215 correspondientes a mujeres. En 769 visitas no hubo ningún evento adverso (EA). Los porcentajes se describen respecto al total de las visitas con eventos adversos. En este apartado no se incluyen las visitas con “eventos adversos serios”.

En la *Figura 10* se encuentra representada la proporción de visitas en las que encontramos algún EA en función del tipo de inhibidor de JAK pautado: en 111 visitas (42,37%) el paciente llevaba pautado Baricitinib, en 1 visita encontramos pautado una de combinación Upadacitinib y Etanercept (0,38%), 4 de ellas con Filgotinib (1,53%), 114 con Tofacitinib (43,51%) y 32 (12,21%) con Upadacitinib.

EA según tipo de inhibidor de JAK

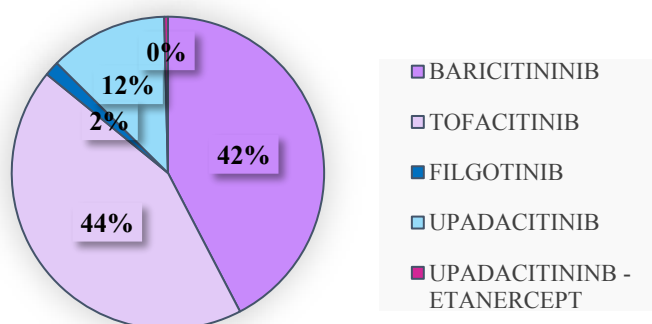


Figura 10: Frecuencia de eventos adversos según el tipo de inhibidor de JAK

La dosis media de corticoide de los pacientes que tuvieron visitas con EA fue de 3,59 mg/día.

De estas visitas, 61 (23,28%) fueron de pacientes que habían suspendido, pero solo 20 de ellas fueron debido a un evento adverso. Es decir, solo el 7,6% de eventos adversos causaron la finalización del tratamiento. El resto de los motivos por los cuales se suspendió fueron: 1 prescripción debido a un fallo primario (0,38%), 35 por un fallo secundario (13,36%) y 5 por otros motivos no especificados (1,91%).

Respecto a los eventos adversos que se registraron en cada una de las visitas, encontramos lo siguiente: 115 (43,89%) alteraciones analíticas, 14 (5,43) alteraciones gastrointestinales, 5 (1,92%) alteraciones vasculares, 12 (4,58%) brotes articulares, 3 (1,15%) cirugías, 12 (4,58%) casos de COVID, 5 (1,91%) empeoramiento del estado general, 5 (1,91%) fracturas óseas, 15 (5,73%) infección por virus herpes, 6 (2,29%) infecciones cutáneas, 5 (1,91%) infecciones orales, 23 (8,78%) infecciones respiratorias, 24 (9,16%) infecciones del tracto urinario, 5 (1,91%) tuberculosis y 13 (4,96%) otro tipo de eventos adversos.

De las 12 visitas en las cuales se registraron casos de COVID, 6 fueron en tratamiento con Baricitinib (2,2%), 5 en tratamiento con Tofacitinib (1,9%) y 1 en tratamiento con Upadacitinib (0,3%).

Respecto a las fracturas óseas 3 se produjeron con Baricitinib (1,14%) y 2 con Tofacitinib (0,76%).

De las 6 infecciones cutáneas 2 de ellas (0,76%) ocurrieron en tratamiento con Baricitinib, 1 (0,3%) tanto en tratamiento con Tofacitinib y 2 (0,76%) con Upadacitinib en monoterapia y 1 (0,3%) con Upadacitinib en combinación con Etanercept. Respecto a las infecciones orales 3 fueron con Baricitinib (1,14%) y 2 con Tofacitinib (0,76%).

Se produjeron 23 infecciones respiratorias, todas ellas en mujeres. El tipo de inhibidor de JAK con el que se registró un mayor número fue con Tofacitinib (10 visitas (3,81%)), seguido de cerca del Baricitinib con el que se registraron 9 visitas con infecciones respiratorias (3,4%), las 4 restantes (1,5%) se dieron con Upadacitinib. Cabe destacar que 3 de los episodios de infección respiratoria (1,14%) fueron el motivo de suspenso del tratamiento, 2 en tratamiento con Baricitinib y 1 con Upadacitinib.

Únicamente 1 de las 24 infecciones del tracto urinario se dio en hombres, mientras que el resto ocurrieron en mujeres. Fueron más frecuentes con Baricitinib con un total 14 visitas (5,3%), seguido de 8 (3%) con Tofacitinib y 1 (0,3%) tanto para Upadacitinib como para Filgotinib.

Respecto a las 15 visitas con infección por herpes las podemos diferenciar en función si el evento adverso era un herpes simple (6 de ellas) o bien era infección por virus herpes zóster (9 de estas visitas). Todos los eventos de herpes simple se dieron en mujeres, 3 de

ellos (1,14%) ocurrieron en tratamiento con Baricitinib, 2 (0,76%) en tratamiento con Upadacitinib y 1 (0,3%) en tratamiento con Tofacitinib. Destaca que uno de los pacientes con infección por virus herpes simple con Baricitinib era su segunda indicación de iJAK.

La infección por virus herpes zóster también la encontramos solo en mujeres, 2 visitas en tratamiento con Baricitinib (0,76%), 6 en tratamiento con Tofacitinib (2,2%) y 1 (0,3%) en tratamiento con Upadacitinib. Dos de las visitas con herpes zóster fueron el motivo de suspender el tratamiento, ambos con Tofacitinib.

Por último, encontramos 5 visitas donde se registró infección tuberculosa, 4 (1,5%) de ellos con Baricitinib y 1 (0,3%) con Upadacitinib. Estas visitas corresponden a 2 pacientes, uno de ellos en tratamiento con Baricitinib y el otro con Upadacitinib, en ambos casos el desarrollo de tuberculosis fue el motivo de suspenso del tratamiento.

Los eventos adversos más relevantes y su relación con cada uno de los inhibidores de JAK se pueden recoger en la *Figura 11*.

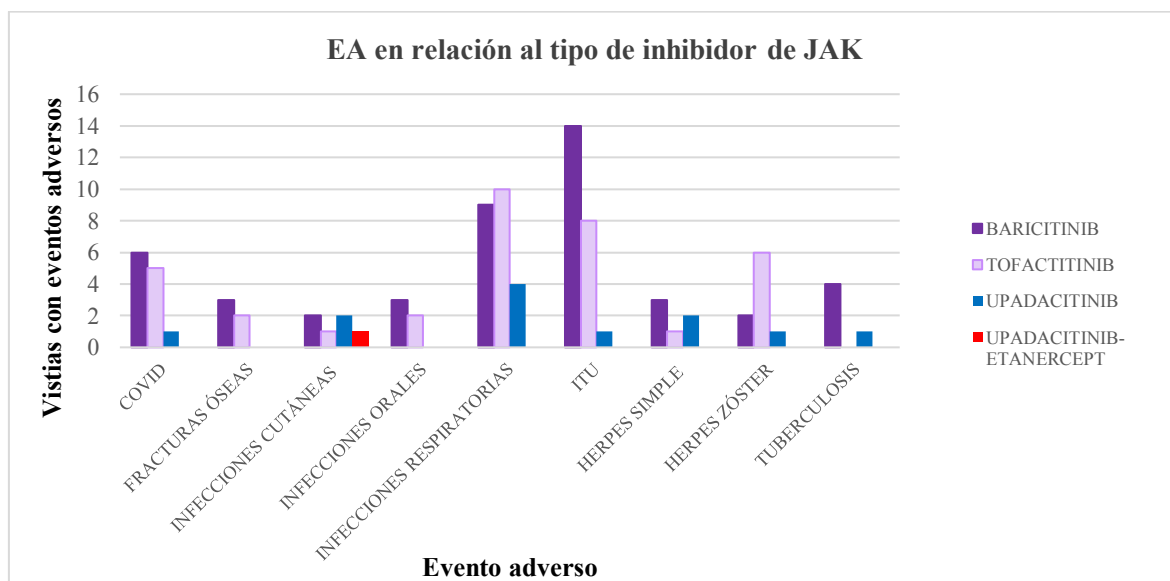


Figura 11: Eventos adversos más relevantes encontrados durante las prescripciones con inhibidores de JAK y su correspondencia con cada uno de los fármacos.

5.4. Características por eventos adversos serios

5.4.1. Visitas con eventos adversos serios (EAS)

Respecto a un total de 1058 visitas, en 23 se registraron algún evento adverso serio (2,1%), ocurriendo 3 de ellas en hombres y 20 en de mujeres. En 1035 visitas no hubo ningún EAS. Los porcentajes se describen respecto al total de las visitas con eventos adversos serios.

De estas visitas, 10 (43,37%) fueron de pacientes que habían suspendido, la mitad fueron debido a un evento adverso serio. Es decir, el 21,7% de eventos adversos serios causaron la finalización del tratamiento. El resto de los motivos por los que se suspendió fueron: 4 por un fallo secundario (17,39%) y 1 por otros motivos no especificados (4,3%).

La dosis media de corticoide de los pacientes que tuvieron visitas con EAS fue de 3,45 mg/día.

Como se representa en la *Figura 12*, en 14 (60,87%) visitas el paciente llevaba pautado Baricitinib, 6 (26,09%) con Tofacitinib y 3 (13,04%) con Upadacitinib.

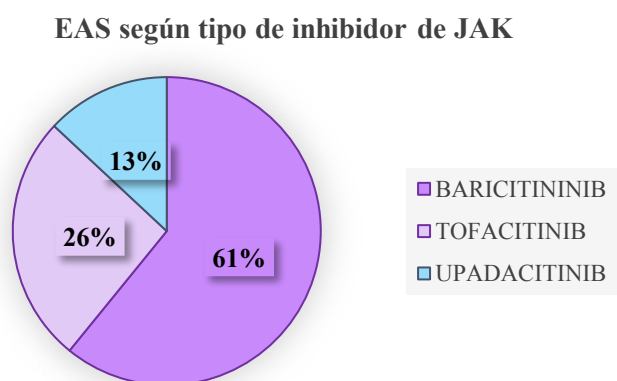


Figura 12: Frecuencia de eventos adversos serios según el tipo de inhibidor de JAK.

Detalladamente los eventos adversos serios que encontramos en cada visita fueron los siguientes: 3 visitas en las que se diagnosticó infección por COVID (13,04%), 3 visitas con diagnóstico de trombosis venosa profunda (13,04%), 2 visitas con episodios de neumonía (8,7%), 2 hospitalizaciones por infección respiratoria (8,7%) y 2 queratitis ulcerativas periféricas (8,7%). Respecto a los siguientes diagnósticos: anemia, hipertensión pulmonar, fractura, hemorragia digestiva alta, hemorragia digestiva baja, herpes, infección tracto urinario, linfopenia, neoplasia, neumonía, parálisis, suboclusión intestinal, tuberculosis; solo fueron registrados 1 episodio de cada uno de ellos.

De las 3 visitas en las cuales se registraron casos de COVID, 2 (8,6%) fueron con Upadacitinib y 1 (4,3%) fue en tratamiento con Baricitinib. Uno de los casos de Upadacitinib fue el motivo de suspender el tratamiento. Respecto a las hospitalizaciones por infección respiratoria una de ellas tuvo lugar con Baricitinib y otra con Tofacitinib. Tanto las 2 visitas de neumonía, como las 3 visitas de trombosis venosa profunda (TVP) y las 2 queratitis ulcerativas periféricas se dieron durante el tratamiento con Baricitinib.

Otras visitas con EAS que ocurrieron en presencia de Baricitinib fueron casos de: hemorragia digestiva baja, fractura ósea, herpes zóster, infección del tracto urinario, fibrosis pulmonar, y un evento de tuberculosis clasificado como grave. Tanto la infección del tracto urinario como la tuberculosis supusieron el abandono del tratamiento.

Respecto al Tofacitinib, además de la hospitalización por infección respiratoria también se registraron visitas con los siguientes eventos adversos serios: parálisis nerviosa, hemorragia digestiva alta, linfopenia, anemia y una neoplasia. Tanto la parálisis nerviosa como la neoplasia fueron el motivo de finalizar del tratamiento en estos pacientes.

Por último, con Tofacitinib, además de los dos casos de infección COVID, se observó una suboclusión intestinal de gravedad.

Los eventos adversos serios descritos y su relación con cada uno de los inhibidores de JAK se pueden recoger en la *Figura 13*.

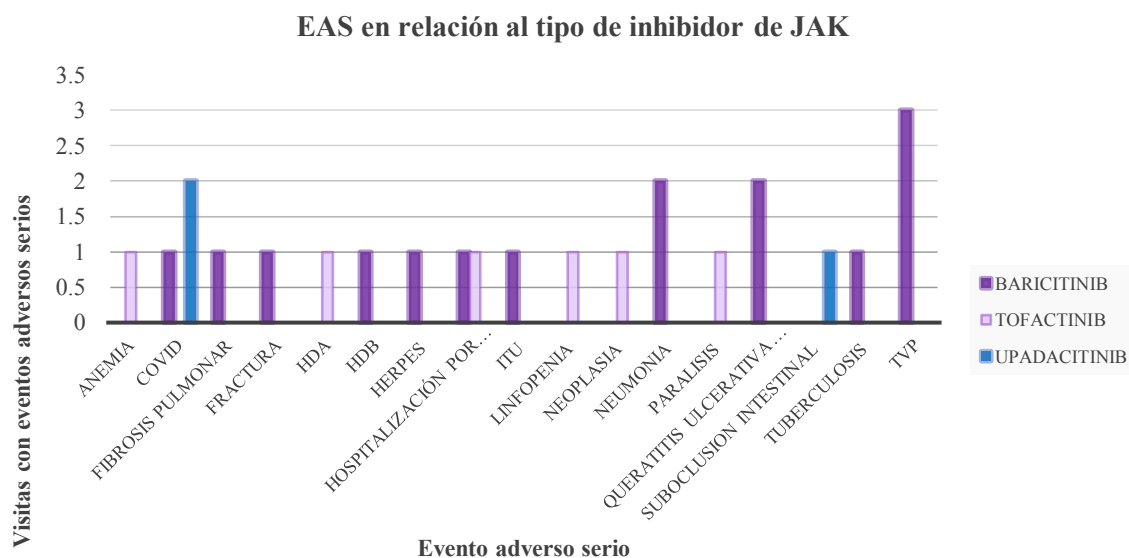


Figura 13 Eventos adversos más relevantes encontrados durante las prescripciones con inhibidores de JAK y su correspondencia con cada uno de los fármacos.

6. DISCUSIÓN

El tratamiento de la artritis reumatoide está en constante crecimiento debido al desarrollo de cada vez más grupos de fármacos que tienen como objetivo final cambiar el curso de la enfermedad, siendo uno de ellos los inhibidores de JAK. Para determinar el uso óptimo de estos fármacos en la práctica clínica diaria es necesario realizar estudios como el que se presenta, que analicen sus efectos en contextos clínicos reales.

Por ello creemos conveniente plasmar la eficacia de los mismos y qué eventos adversos pueden derivar de su uso, contrastándolo con lo encontrado en estudios realizados previamente.

6.1. Eficacia

La mayoría de los estudios realizados sobre los inhibidores de JAK buscaron demostrar la eficacia, pero esta puede verse influida por las características demográficas de la población del estudio. Además, cada investigación puede definir este término de diferente manera, muchos de ellos se basan en los criterios de mejoría de la ACR recogidos en la *Tabla 5*.

Tabla 5: Criterios de mejoría ACR.

CRITERIOS DE MEJORIA ACR (20%, 50%, 70%)	
Se requieren ambas de estas características:	$Y \geq 20, 50, 70\%$ en al menos 3 de las siguientes:
1. Mejoría $\geq 20, 50, 70\%$ en el conteo de articulaciones dolorosas.	a) Evaluación del dolor por parte del paciente (EVA).
2. Mejoría $\geq 20, 50, 70\%$ en el conteo de articulaciones inflamadas.	b) Evaluación global de la enfermedad por el paciente.
	c) Evaluación global de la enfermedad por parte del médico.
	d) Autoevaluación de la incapacidad del paciente.
	e) Reactantes de fase aguda.

* **ACR:** *American College of Rheumatology*; **EVA:** escala visual analógica.

En 2017, el estudio *ORAL (Oral Rheumatoid Arthritis trial) strategy*, fue el primer ensayo controlado prospectivo de la AR que incluía al Tofacitinib, comparando Tofacitinib en monoterapia con Tofacitinib con Metotrexato y con Adalimumab. En dicho estudio se define como objetivo primario (y por tanto considerado como eficaz) la proporción de pacientes que alcanza criterios de respuesta ACR de al menos un 50% (ACR50) a los 6 meses (característica diferencial importante de este estudio respecto a los anteriores donde se tendía a usar ACR20). Se alcanzó una respuesta ACR50 del 38% en los pacientes que recibieron Tofacitinib en monoterapia, 46% en pacientes que recibieron Tofacitinib y Metotrexato, y del 44% en pacientes que recibieron Adalimumab y Metotrexato.⁴⁶

Con estos resultados se concluyó que Tofacitinib y Metotrexato no era inferior a Adalimumab y Metotrexato para una respuesta ACR50, con una diferencia del 2% (IC del 98-34%: -6 a 11) estando el límite de la no inferioridad preespecificado como -13%. Por ello la eficacia fue similar en los grupos de Tofacitinib y MTX y de Adalimumab y MTX⁴⁶.

En este estudio también se valoran la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta ACR de al menos el 20% (ACR20) y una respuesta de al menos el 70% (ACR70) a los 6 meses, siendo superiores en ambos grupos de tratamiento combinado respecto al grupo de Tofacitinib en monoterapia y fueron similares entre ambos grupos de tratamiento combinado⁴⁶. Resultados parecidos encontramos en el ensayo *ORAL Standard* (un ensayo controlado aleatorizado de fase 3), donde las proporciones de pacientes con AR que alcanzaron respuestas ACR20 y ACR50 fueron similares entre los pacientes que recibieron Tofacitinib y Metotrexato y los que recibieron Adalimumab y Metotrexato⁴⁷.

Por tanto, respondiendo a la pregunta que se plantea en el *ORAL strategy*: tras una respuesta inadecuada al Metotrexato, es preferible añadir Tofacitinib 5 mg dos veces al día o Adalimumab 40 mg cada dos semanas al MTX respecto a la monoterapia con Tofacitinib⁴⁶, concepto que hoy en día vemos en las recomendaciones 9 y 10 de la EULAR³³. Pero no está claro que los resultados encontrados para el Adalimumab sean generalizables a otros anti – TNF. Por otro lado, muchos autores actualmente, tras el fallo de un FAMEsc prefieren añadir un FAMEt o FAMEb frente a la combinación de varios FAMEsc.

Otro estudio que valora la eficacia de los iJAK es el *RA-BEAM*⁴⁸, en este se comparó Adalimumab con MTX y Baricitinib con MTX. Se vio que Baricitinib y Metotrexato tuvo tasas ACR20 superiores (el porcentaje de mejoría que se perseguido en este estudio para definir eficacia era menor que el del *ORAL strategy*).

Baricitinib también fue el fármaco estudiado en el ensayo de fase 3 *RA-BEGUIN*⁴⁹, donde se observaron mejores resultados clínicos y funcionales en aquellos pacientes con Baricitinib 4 mg/día en monoterapia en comparación con Baricitinib a la misma dosis combinado con MTX, pero este estudio fue realizado en pacientes sin tratamiento previo con MTX, por ello no se pueden generalizar estos resultados y contrastarlos con los del *ORAL strategy* (cuya población si recibió tratamiento previo con MTX).

El conjunto de estos estudios (*ORAL Standard*, *ORAL Strategy*, *RA-BEGIN* y *RA-BEAM*) refuerza el potencial terapéutico de la inhibición de JAK para el tratamiento de la AR. Sin embargo, con estos 4 estudios no podemos hacer inferencias sobre la eficacia diferencial de Baricitinib y Tofacitinib en ausencia de una comparación directa de ambos tratamientos. Nuestro trabajo, cuenta con una muestra similar de prescripciones de Tofacitinib y de Baricitinib, en ellas podemos observar que, un porcentaje mayor de las prescripciones de Tofacitinib suspendieron el seguimiento (49,43%) respecto a las de Baricitinib (27, 78%), con una mayor tasa de fallos primarios por parte del Tofacitinib.

Resultados parecidos encontramos en el estudio de 3 años de seguimiento realizado por *Fleischmann et al.* donde los pacientes asignados al azar a Upadacitinib lograron tasas más altas de respuestas ACR20, ACR50 y ACR70 en comparación con Adalimumab (42%, 38% y 32% frente a un 30%, 27%, 21, respectivamente)⁵⁰. En el estudio *SELECT – MONOTHERAPY* de 2019 realizado por *Smolen et al.* que comparaba la monoterapia de Upadacitinib a 15 y 30 mg /día con respecto a MTX, se observa una mayor tasa de respuesta ACR 20 para ambas dosis de Upadacitinib con respecto a MTX.⁵¹

En el año 2020 la *Clínica Mayo* realizó un metaanálisis de la eficacia y seguridad de Tofacitinib, Baricitinib y Upadacitinib en la AR. Para valorar la eficacia se utilizaron las tasas de respuesta ACR20 y la calidad de vida (puntuación HAQ-DI). Todos los grupos de tratamiento alcanzaron diferencias significativas en las tasas de respuesta ACR20 comparados con placebo (no se especifica el tratamiento que lleva este grupo de pacientes), indicando esto un mejor control de la enfermedad con Tofacitinib, Baricitinib y Upadacitinib

respecto al placebo.⁵² La eficacia global de Tofacitinib fue superior a la de Baricitinib y Upadacitinib (riesgo relativo (RR), 2,16 y 2,48 para Tofacitinib, 5 mg y 10 mg, frente a RR, 1,73 y 1,85 para Baricitinib, 2 mg y 4 mg, RR, 1,96 y 1,90 para Upadacitinib, 15 mg y 30 mg, respectivamente).⁵²

En septiembre de 2022 encontramos otro metaanálisis realizado por *Liu et al* que compara las tasas de respuesta ACR20, ACR50 y ACR70 de los distintos iJAK en tanto en monoterapia como en combinación con MTX⁵³. En este metaanálisis vemos que se consiguen mejores resultados terapéuticos con la terapia combinada.⁵³

Volviendo al *ORAL strategy*, como objetivos secundarios se valoran la proporción de pacientes que cumplen criterios de remisión SDAI (*Simplified Disease Activity Index*) y CDAI (*Clinical Disease Activity Index*), siendo superiores en ambos grupos de tratamiento combinado (Metotrexato con Adalimumab o Metotrexato con Tofacitinib) con respecto a la monoterapia de Tofacitinib, lo que indica mayor eficacia con el tratamiento combinado.

Estos criterios también fueron evaluados por el estudio realizado por *Iwamoto et al.* en 2021 que, durante 24 semanas de seguimiento, comparaba en práctica clínica la efectividad y seguridad de Tofacitinib y Baricitinib en pacientes con AR. Las tasas de remisión DAS28-ESR, SDAI, CDAI en los pacientes tratados con Tofacitinib fueron 18, 21 y 18% respectivamente, mientras que en los tratados con Baricitinib fueron 24,7, 27,2 y 22% respectivamente. Además, un 31,7% de pacientes del grupo Tofacitinib y un 45,7% del grupo tratado con Baricitinib alcanzaron criterios de baja actividad definidos por la DAS28-ESR.⁵⁴ Pero, en ningún caso la diferencia fue significativa, por lo que en el estudio se concluye que ambos inhibidores de JAK son similares en la práctica clínica diaria.

Sin embargo, aunque la diferencia no fue significativa, los pacientes con uso concomitante de MTX mostraron una mejor eficacia clínica en comparación con la monoterapia tanto en el grupo de Tofacitinib como en el de Baricitinib.⁵⁴ El uso concomitante de un esteroide oral se asoció con una mejor puntuación DAS28 en los grupos de Tofacitinib, mientras que el número de FAMEb/sc utilizados previamente fue un factor significativo sólo en el grupo de Baricitinib (un menor uso de FAMEb/sc contribuyó a mejor respuesta clínica).⁵⁴

Se observó que la respuesta DAS28 en los pacientes que habían recibido anteriormente un iJAK fue menor respecto a los pacientes que lo recibían por primera vez. Este resultado sugirió la posibilidad de disminución de la eficacia de los inhibidores de JAK en los pacientes con respuesta inadecuada a otro inhibidor de JAK⁵⁴. Por el contrario, en nuestro trabajo, las tasas de seguimiento fueron mayores para aquellos pacientes que no era su primera indicación de iJAK.

En el estudio *SELECT – MONOTHERAPY* las tasas de respuesta DAS28 con Upadacitinib 15 y 30 mg/día fueron estadísticamente superiores respecto al tratamiento con MTX.⁵¹

En el ensayo publicado en septiembre de 2022 por *Liu et al*, el grupo iJAK (Tofacitinib, Baricitinib y Filgotinib) más MTX presentó un porcentaje relativamente mayor de pacientes que alcanzaron un SDAI ≤ 11 (54,15%) y un CDAI ≤ 10 (54,31%) respecto el grupo de monoterapia con iJAK (SDAI ≤ 11 : 48,80%; CDAI ≤ 10 : 49,17%). Además, se observaron diferencias significativas entre los dos grupos respecto a las proporciones de pacientes que alcanzaron DAS28(VSG) $\leq 3,2$ y DAS28(PCR) $\leq 3,2$. Se observaron mayores tasas de remisión en la terapia combinada en comparación con la monoterapia con iJAK⁵³. En nuestro trabajo, encontramos mayores tasas de seguimiento en aquellas prescripciones de iJAK con uno o más FAME concomitante respecto a las prescripciones de iJAK en monoterapia.

A finales de 2021, *Iwamoto et al.* publicó un ensayo que comparaba la eficacia después de 3 años de seguimiento, entre Upadacitinib (15 mg/día) y Adalimumab. Se concluyó que Upadacitinib más MTX mostró mejores respuestas clínicas en comparación con Adalimumab más MTX en todos los criterios de valoración (tanto para aquellos pacientes que continuaron todo el ensayo con Upadacitinib como para los que cambiaron de Adalimumab a Upadacitinib durante el mismo), incluidas función física e intensidad del dolor⁵⁰. Al final del seguimiento la proporción de pacientes que alcanzaron tasas de remisión y de baja actividad de enfermedad según el CDAI, así los que alcanzaron un DAS28(PCR) $\leq 3,2$ / $<2,6$, fue significativamente mayor en los pacientes con Upadacitinib.⁵⁰

Además, a los 2 años de tratamiento la progresión radiológica fue baja para ambos grupos: no se mostró progresión en un 82% con el Upadacitinib y en un 75,2% con Adalimumab, lo que supone una garantía más de que la enfermedad está bien controlada.⁵⁰

Respecto a la proporción de pacientes que lograron una respuesta HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire Disability Index*) en el *ORAL strategy* vemos que a los 6 meses fue similar entre los 3 grupos de tratamiento⁴⁶. En el estudio publicado por la *Clinica Mayo*, el análisis global mostró que todos los grupos de tratamiento se asociaron con descensos significativos en las puntuaciones HAQ-DI en comparación con el placebo (el más estadísticamente significativo en esta mejoría de puntuación HAQ-DI fue Tofacitinib 10 mg dos veces al día, seguido de Upadacitinib 15 mg al día). Respecto al Baricitinib, 4 mg diarios afectaron más la puntuación HAQ-DI que 2 mg diarios. No se observó mejora en la puntuación HAQ-DI con Upadacitinib 30 mg diarios.⁵²

En el estudio de 3 años de seguimiento de *Fleischmann et al.* los pacientes asignados al azar a Upadacitinib también demostraron mejores puntuaciones HAQ-DI (-0,75 frente a -0,60; $p < 0,01$) y una mayor reducción del dolor, en comparación con Adalimumab (-39,8 frente a -31,2; $p < 0,001$).⁵⁰ Por el contrario, entre los resultados publicados por *Liu et al.* no se hallaron diferencias significativas respecto a la puntuación HAQ-DI.⁵³

Además, según nuestro estudio, hay 5,69 veces más riesgo de llevar tratamiento con iJAK si eres mujeres respecto a si eres hombre (RP = 5,69). Como se ha mencionado en la introducción, la prevalencia de la enfermedad es hasta 2 - 3 veces mayor en mujeres, pero vemos que en el uso de iJAK esta prevalencia puede llegar duplicarse. Dado que estos fármacos son utilizados en fases más avanzadas de la enfermedad tras el fallo de otras líneas terapéuticas podríamos interpretar que las mujeres tienen una mayor progresión de la enfermedad, un mayor fracaso terapéutico o ambas.

6.2. Eventos adversos.

Respecto a los eventos adversos (EA), en cada estudio encontramos diferentes conclusiones que variarán en función de la importancia que se le haya dado a cada tipo de evento adverso. A su vez, como ocurría con la eficacia, los EA pueden verse favorecidos por las diferencias encontradas entre las poblaciones incluidas en cada uno de los ensayos.

En el *ORAL strategy* (utilizando los mismos grupos de comparación que los usados para valorar eficacia) se evaluaron los efectos adversos, los efectos adversos severos (definidos como: cualquier acontecimiento médico que requiera hospitalización, causara una

discapacidad sustancial, pusiera en peligro la vida o provocara la muerte) y las interrupciones debidas a acontecimientos adversos.

El 8% de los pacientes interrumpieron el tratamiento, siendo las tasas similares en los 3 grupos de tratamiento, en general se encontraron más efectos adversos severos en cualquiera de los grupos con Tofacitinib⁴⁶. En nuestro estudio el 33,98% de los pacientes interrumpieron el tratamiento (tasas mayores en el grupo de Tofacitinib) además encontramos una tasa de eventos adversos del 56,89 % y del 10% para eventos adversos serios (las mayores tasas de EA las encontramos con Tofacitinib y de EAS con Baricitinib):

Respecto a los efectos adversos más comunes observados en el *ORAL strategy* fueron los siguientes: El más común fue infección de las vías respiratorias superiores (10% de pacientes en el grupo de Tofacitinib y Metotrexato, 8% en el grupo Adalimumab y Metotrexato y 7% en monoterapia de Tofacitinib), elevación de la alanina aminotransferasa (6% de pacientes en el grupo de Tofacitinib y Metotrexato, 7% en el grupo Adalimumab y Metotrexato y 2% en monoterapia de Tofacitinib), nasofaringitis (4% de pacientes en el grupo de Tofacitinib y Metotrexato, 5% en el grupo Adalimumab y Metotrexato y 6% en monoterapia de Tofacitinib), infecciones urinarias (4% de pacientes en el grupo de Tofacitinib y Metotrexato, mismo porcentaje para el grupo Adalimumab y Metotrexato y 3% en monoterapia de Tofacitinib), náuseas (4% de pacientes en el grupo de Tofacitinib y Metotrexato, 4% en el grupo Adalimumab y Metotrexato y 3% en monoterapia de Tofacitinib). La incidencia de cualquier aumento en las pruebas de función hepática fue menor en el grupo de Tofacitinib en monoterapia que en los brazos combinados.⁴⁶

A diferencia de lo encontrado en la literatura, en nuestro estudio, el evento adverso más registrado fueron las alteraciones analíticas con un 43,89% de las visitas, pero para el resto de EA la incidencia fue similar a la encontrada en el ensayo mencionado.

En 2021, en un estudio publicado por *Iwamoto et al.* comparaba la eficacia y seguridad del Upadacitinib (15 mg/Día) y Adalimumab en pacientes con AR después de 3 años de seguimiento, se observó que la tasa global de EA fue similar entre ambos grupos. Los EA notificados con mayor frecuencia en ambos grupos incluyeron infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías urinarias, nasofaringitis, aumento de la alanina aminotransferasa y bronquitis⁵⁰, resultados parecidos a lo observado en el *ORAL strategy*. En este estudio se notificaron tasas superiores con Upadacitinib de: Herpes zóster, elevación

de la CPK (la mayoría leves y transitorios), trastornos hepáticos y linfopenia. Respecto al resto de efectos adversos de interés, (incluidas infecciones graves e infecciones oportunistas, excluidas la tuberculosis, el herpes zóster y la candidiasis oral) se produjeron en tasas similares entre Upadacitinib y Adalimumab. La candidiasis oftálmica fue la infección oportunista no grave más frecuente.⁵⁰

Entre las alteraciones hepáticas la mayoría se basaron en elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) o del aspartato aminotransferasa (AST), el porcentaje de pacientes con un aumento de ellas fue más frecuente con Upadacitinib. La tasa de anemia fue la misma en los pacientes con Upadacitinib y con Adalimumab (la mayoría casos leves o moderados y transitorios). Se notificaron proporciones mayores de pacientes linfopenia de grado 3 y 4 con Upadacitinib (no hubo una asociación clara entre la linfopenia de grado 4 y el riesgo de infecciones de ningún tipo). Se notificó un caso de perforación gastrointestinal en un paciente que recibía upadacitinib.⁵⁰

En este estudio, el efecto adverso más frecuentemente descrito también fue la infección (12,4% en el grupo de Tofacitinib y 13,6% en el grupo de Baricitinib). La infección por herpes zóster fue la más frecuente en ambos grupos (5,6% en el grupo de Tofacitinib, 4,9% en el grupo de Baricitinib), pero esta diferencia no fue significativa.⁵⁴

Por otro lado, el metaanálisis de la *Clinica Mayo* concluyó que la incidencia global de EA fue mayor en los grupos que recibieron cualquier iJAK en comparación con el grupo placebo (RR, 1,09; IC del 95%, 1,05 a 1,13; $p < 0,001$). Individualmente sí que encontramos que los EA fueron superiores a placebo en: Baricitinib 4 mg/día (RR, 1,13; IC del 95%, 1,02 a 1,24), Upadacitinib 15 mg/día (RR, 1,14; IC 95%, 1,02 a 1,27) y 30 mg/día (RR, 1,15; IC 95%, 1,02 a 1,30). Pero es importante destacar que, para Tofacitinib (tanto 5 como 10 mg diarios) la frecuencia de eventos adversos fue similar a la de placebo (RR, 1,05 [para 5 mg]; y RR, 1,07 [para 10 mg]) al igual que con Baricitinib 2 mg, lo que nos hace plantearnos nuevamente la relación riesgo beneficio de estos fármacos⁵². Coincidiendo con lo obtenido en nuestro estudio, podemos ver que los grupos con menor incidencia de EA son también Baricitinib 2 mg/día y Tofacitinib 5 mg/día, pero por el contrario el grupo con mayor incidencia de EA es Tofacitinib 10 mg/día lo que constituye una diferencia importante respecto a lo evidenciado por el metaanálisis de la *Clinica Mayo*.

Probablemente esta diferencia encontrada para Tofacitinib 10 mg/día se pueda atribuir al número de pacientes tratados con este fármaco a dicha dosis en cada estudio, siendo mucho mayor en nuestro estudio, lo que hace más probable encontrar un efecto adverso entre ellos.

En el estudio de *Liu et al*, la incidencia de efectos adversos fue del 59,19% en el grupo de iJAK más MTX y del 47,41% en el grupo de iJAK, lo que indica un mayor riesgo de efectos adversos en el tratamiento combinado (RA 0,056; IC del 95%: 0,014 a 0,099)⁵³. Al igual que en la literatura, en nuestro estudio, hallamos una mayor incidencia de EA en aquellos pacientes en tratamiento con algún iJAK junto con algún FAME (entre los cuales se incluye el MTX) respecto a los pacientes en monoterapia con iJAK.

Sin embargo, en este mismo estudio, la incidencia de efectos adversos severos (EAS) y muertes fue similar entre los dos grupos de tratamiento, pero el riesgo de infecciones graves no fue mayor en el grupo de combinación que en el de iJAK⁵³; resultados similares a lo encontrado en el metaanálisis de la *Clínica Mayo*, donde no se encontraron diferencias significativas en la frecuencia de EAS⁵². En nuestro trabajo la incidencia de EAS sí fue superior en aquellos pacientes que llevaban iJAK en combinación con FAME respecto aquellos con iJAK en monoterapia, pero no se estableció significación estadística al tratarse de un estudio descriptivo.

Respecto al total de efectos adversos serios encontrados en nuestro estudio, la mayoría los vemos en pacientes con Baricitinib 4 mg/día (52,17%), seguido del Tofacitinib 10 mg día (26,09%), y en menor medida en los pacientes con Upadacitinib 15 mg/día (13,04%) y Baricitinib 2 mg/día (8,7%). En el resto de las prescripciones no encontramos EAS, lo que puede estar influenciado por el tamaño de la muestra específica para estos tratamientos.

En mayo de 2022 se publicó el ensayo *ORALSURV*, un estudio de no inferioridad basado en la vigilancia de aparición de eventos adversos de los iJAK. Se observó una elevación estadísticamente significativa del riesgo de embolia pulmonar con Tofacitinib 10 mg, por lo que los pacientes con esta dosis fueron trasladados a dosis de 5 mg. Respecto a la tasa de infección: los iJAK confieren un riesgo similar respecto a los inhibidores de TNF, con excepción de la reactivación de virus latentes (varicela zóster, herpes simple, y citomegalovirus). En las infecciones graves, *ORALSURV* notificó un riesgo similar para la dosis de Tofacitinib de 5 mg y los inhibidores del TNF, incluso en pacientes de más de 65 años.⁵⁵

Vemos resultados parecidos en el metaanálisis de la *Clínica Mayo* donde el riesgo de infección, aumento de manera significativa únicamente con: Tofacitinib 10 mg dos veces al día (RR, 2,75; IC 95%, 1,72 a 4,41; $P < 0,001$) seguido de Upadacitinib 15 mg, al día (RR, 1,35; IC 95%, 1,14 a 1,60 $P = 0,001$) y Baricitinib 4 mg/día (RR, 1,28; IC 95%, 1,12 a 1,45; $P < 0,001$). Observamos que Tofacitinib 10 mg al día es el grupo que mayor riesgo de infección tiene, a la vez que era el que había demostrado un mayor control de la enfermedad (como se ha expuesto en el apartado anterior)⁵². Las infecciones graves (sobre todo respiratorias y del tracto urinario) también fueron más frecuentes en el grupo de Tofacitinib 10 mg en el estudio realizado por *Ytterberg et al*, en este estudio la neumonía fue acontecimiento adverso grave más frecuente.⁵⁶

Ese estudio de *Ytterberg et al*. estaba centrado en evaluar los eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y las neoplasias. También se registraron las infecciones oportunistas (incluido el herpes zóster y la tuberculosis) que fueron más frecuentes en ambas dosis de Tofacitinib respecto a un inhibidor del TNF, principalmente debido a la incidencia del herpes zóster.⁵⁶

En nuestro trabajo, las infecciones en general (excluyendo tuberculosis y herpes zóster) fueron más frecuentes con Baricitinib 4 mg/día, pero concretamente Tofacitinib 10 mg/día fue la prescripción con mayores tasas de infecciones respiratoria. Las infecciones clasificadas como graves (aquellas que necesitaron hospitalización) fueron más frecuentes con Baricitinib 4 mg/día y con Upadacitinib 15 mg/día.

En nuestro estudio algunos de los EAS encontrados fueron: dos alteraciones analíticas (una anemia grave y una linfopenia grave, ambas con Tofacitinib); tres infecciones por COVID graves (2 con Upadacitinib y 1 con Baricitinib), una fibrosis pulmonar (con Baricitinib), una hemorragia digestiva alta (con Tofacitinib) y una baja (con Baricitinib), 2 neumonías (con Baricitinib) y una infección del tracto urinario (con Baricitinib).

En el *ORAL strategy* se documentaron 18 pacientes con herpes zóster: 4 de ellos (1%) en el grupo de Tofacitinib en monoterapia, 8 (2%) en el grupo de Tofacitinib y MTX y 6 (2%) en el grupo de Adalimumab y MTX. Por tanto, podemos apreciar que hay más zóster en aquellos pacientes que llevan tratamiento en combinación. Tres de estos casos estaban vacunados (un 1% del total de vacunados) siendo estos casos muy leves y 15 casos (un 2% del total de no vacunados) no estaban vacunados. En total hubo 3 casos graves de herpes

zóster, encontrándose uno en cada grupo y todos ellos en pacientes no vacunados. Vemos que la incidencia fue similar en todos los grupos de tratamiento⁴⁶.

La tasa de eventos adversos registrados en el estudio *SELECT – MONOTHERAPY* en general fue superior en el brazo de tratamiento con MTX, pero si analizamos aisladamente la tasa de infección por herpes zóster fue mayor para el grupo de pacientes en tratamiento con Upadacitinib (siendo el doble para los pacientes con dosis de 30 mg/día con respecto a los pacientes con 15 mg/día).⁵¹

En el metaanálisis realizado por la *Clinica Mayo*, sobre la incidencia de infección por herpes zóster, se vio que esta fue significativamente mayor (RR, 3,81) en aquellos pacientes tratados con Baricitinib 4 mg al día (este hallazgo no se observó en ninguno de los otros grupos). Aun así, es importante tener en cuenta las limitaciones de este estudio en cuanto al riesgo de herpes zóster ya que podría verse influido por la gran amplitud de los intervalos de confianza y por el pequeño número de pacientes implicados.

El corto periodo de seguimiento de estos estudios (<1 año) puede influir a la hora de valorar el riesgo de herpes zóster ya que, otros estudios más duraderos, han mostrado resultados diferentes. Como, por ejemplo, un estudio realizado por la ACR de 5 años de seguimiento donde se notificó un riesgo 2 veces mayor para Tofacitinib en comparación con FAME biológicos⁵⁷, o el estudio de 9 años de seguimiento realizado por *Wollenhaupt et al.* que notificó 3,4 casos de herpes zóster por cada 100 pacientes - año en aquellos pacientes que recibían Tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día.⁵⁸

En otros estudios recientes como el publicado por *Liu et al.* no se observaron diferencias significativas respecto a la infección por herpes zóster entre el grupo de combinación de iJAK y la monoterapia con iJAK (RA 0,004; IC 95%: -0,009 a 0,016)⁵³.

En estudios que comparan la tasa de infección por herpes zóster entre los pacientes en tratamiento con Upadacitinib respecto a Adalimumab, fueron mayores para los pacientes con Upadacitinib (3,1% respecto a 1,3%). La mayoría de las infecciones no fueron graves, tres de estas infecciones se clasificaron como herpes zóster oftálmico (dos con Upadacitinib y uno con Adalimumab). Ninguna de las infecciones por herpes zóster dio lugar a interrupción del tratamiento.⁵⁰

En nuestro estudio un 4,85% del total de prescripciones presentaron infección por herpes zóster (una de ellas clasificada como EAS, en presencia de Baricitinib). Solo 1 de los pacientes que padeció este evento adverso había recibido la vacunación adecuada, este paciente estaba en tratamiento con Upadacitinib. De las infecciones por herpes zoster el 60% fueron en tratamiento con Tofacitinib 10 mg/día. La mitad de los pacientes que sufrieron este efecto adverso estaban en tratamiento concomitante con algún FAME. Dos de estas infecciones fueron la causa de la interrupción del tratamiento.

En el *ORAL strategy* se notificaron dos casos de tuberculosis, ambos en el grupo de Tofacitinib y Metotrexato⁴⁶. En nuestro estudio, 3 prescripciones presentaron tuberculosis, dos en tratamiento con Baricitinib (una de las cuales cumplía criterios de gravedad) y una con Upadacitinib. En los 3 casos obligaron a la suspensión del tratamiento.

De los ensayos incluidos en el metaanálisis de la *Clínica Mayo* solo aquellos en tratamiento con Upadacitinib comunicaban datos de eventos tromboembólicos venosos (TEV), pero la incidencia no fue estadísticamente significativ. Tampoco se mostraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de TEV en un análisis que comparaba los iJAK en monoterapia con respecto a su combinación con MTX⁵³.

Pero en otros estudios donde se comparaba entre diferentes tipos de iJAK a distintas dosis (como el *ORALSURV*) encontramos un mayor riesgo de TEV con 10 mg de Tofacitinib respecto a los inhibidores de TNF⁵⁵, dato concordante con lo encontrado en el estudio publicado por *Ytterberg et al.* en 2022⁵⁶. A su vez este estudio informó de que la dosis de 5 mg de Tofacitinib y los inhibidores del TNF se asociaron a un riesgo similar de TEV (coincidente con lo encontrado en el registro *CORRONA*⁵⁷). Estos datos sugieren que existe un riesgo de TEV para el Tofacitinib dependiente de dosis.⁵⁵

Tanto en el *ORALSURV* como en el estudio de 3 años de seguimiento realizado por *Fleischmann et al.*, las tasas de incidencia de TEV observadas en los grupos de Tofacitinib y Upadacitinib fueron similares (y fueron incluso inferiores en los ensayos de Filgotinib)^{50,55}. En este último estudio mencionado uno de los episodios de TEV con Upadacitinib incluyeron una muerte de causa tromboembólica venosa⁵⁰. En nuestro estudio encontramos un caso de trombosis venosa en presencia de Baricitinib 4 mg/día.

Todos los estudios mencionados, así como también nuestro trabajo, coinciden en que la mayoría de los episodios se produjeron en pacientes mayores de 50 años y todos tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular o de trombosis, además de su AR subyacente (que per sé ya se considera como un factor de riesgo cardiovascular).⁵⁰

En 2022 se *Ytterberg et al.* publicaron un artículo del riesgo cardiovascular y de cáncer en pacientes con AR en tratamiento con Tofacitinib (todos los pacientes de este estudio tenían más de 50 años y al menos un factor de riesgo cardiovascular). En general, los eventos MACE (principal causa de muerte asignada a todos los grupos de ensayo) y los cánceres se produjeron con más frecuencia con Tofacitinib que con un inhibidor del TNF.⁵⁶

Durante una mediana de seguimiento de 4 años, la incidencia de MACE fue mayor con Tofacitinib (3,4%) respecto a un inhibidor del TNF (2,5%). No se demostró la no inferioridad para Tofacitinib a una dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con 5 mg dos veces al día. Los casos más frecuentes de MACE fueron infarto de miocardio no mortal con Tofacitinib e ictus no mortal con un inhibidor del TNF.⁵⁶ La probabilidad acumulada estimada de infarto de miocardio no mortal fue del 2,2% para el grupo de Tofacitinib y del 0,7% para el grupo de inhibidor de TNF⁵⁶. En general, se vio un mayor riesgo para el desarrollo de un evento MACE con ambas dosis de Tofacitinib que con un inhibidor del TNF. En nuestro trabajo no se registraron eventos MACE.

Otros estudios realizados ese mismo año muestran que las tasas de eventos MACE fueron equivalentes con Upadacitinib y Adalimumab (0,4% para cada tratamiento). Resultados similares encontramos en estudios que comparan la seguridad de los inhibidores de JAK en monoterapia respecto a su combinación con MTX⁵³. Pero, cuando el *ORALSURV*, intentó demostrar que la tasa de eventos MACE con Tofacitinib era superior respecto a los inhibidores de TNF, no se pudo demostrar⁵⁵ (similar a lo encontrados en estudio *STAR-RA* de 2022⁵⁹). Todos los eventos MACE registrados en el estudio *SELECT – MONOTHERAPY* se dieron en presencia de Upadacitinib.⁵¹

En los estudios mencionados, la mayoría de eventos MACE ocurrieron en pacientes mayores de 50 años y tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular.⁵⁰

Respecto a los hallazgos de malignidad encontrados, la incidencia de cánceres (excluido el cáncer de piel no melanoma) fue mayor con ambas dosis de Tofacitinib que con

un inhibidor del TNF⁵⁶. Pero no se demostró la no inferioridad de Tofacitinib en comparación con un inhibidor del TNF, mientras que sí se demostró en 10 mg dos veces al día en comparación con 5 mg dos veces al día. Durante un periodo de 5,5 años, la probabilidad acumulada estimada de cánceres fue del 6,1% con las dosis combinadas de Tofacitinib y del 3,8% con un inhibidor del TNF.⁵⁶

Los cánceres (excluido el cáncer de piel no melanoma) más frecuentes fueron el cáncer de pulmón con Tofacitinib y el cáncer de mama con un inhibidor del TNF.⁵⁶ Las tasas de incidencia de cáncer fueron mayores entre los norteamericanos que en el resto del mundo (siendo mayor la tasa de incidencia con Tofacitinib).⁵⁶

En el metaanálisis realizado por la *Clinica Mayo* se observó que la malignidad fue similar a placebo (RR, 1,68; IC del 95%, 0,57 a 4,95), pero debemos de interpretarlo con cautela debido a los IC tan amplios⁵². No se encontraron diferencias significativas en estudios que compararon la seguridad de inhibidores de JAK en monoterapia con respecto a su combinación con MTX⁵³. En el estudio de *Iwamoto et al.* las pocas neoplasias observadas fueron 3 en el grupo de Tofacitinib y una en el grupo de Baricitinib⁵⁴.

En el estudio *ORALSURV*, la incidencia de neoplasias malignas fue de 1,13 (IC del 95%: 0,87-1,14) para los pacientes tratados con Tofacitinib 5 mg dos veces al día y de 1,13 (IC del 95%: 0,86-1,14) con 10 mg dos veces al día, en comparación con 0,77 (IC del 95%: 0,55-1,04) con inhibidores del TNF (RR 1,48; IC del 95%: 1,04-2,09). Las neoplasias que más se registraron fueron en cáncer de pulmón y linfoma, principalmente en los estratos norteamericanos, y entre los individuos de más edad y con antecedentes de tabaquismo.⁵⁵

Otros estudios de comparación entre Upadacitinib y Adalimumab también revelan que las tasas de aparición de neoplasias malignas, excluido el cáncer de piel no melanoma, fueron similares (0,6% y 0,7%, respectivamente)⁵⁰. En el estudio *SELECT – MONOTHERAPY* encontramos 2 neoplasias (1%) en los pacientes en tratamiento con Upadacitinib 15 mg/día.

51

En nuestro estudio observamos una neoplasia de nueva aparición durante el seguimiento de una prescripción de Tofacitinib 10 mg/día.

Cabe destacar que en el estudio *ORALSURV*, se observaron tasas numéricamente más altas de melanoma (por 100 pacientes-año) en los pacientes que utilizaban inhibidores del TNF frente a cualquiera de las dosis de Tofacitinib⁵⁵.

En todos estos estudios realizados, al igual que en nuestro trabajo, los cánceres surgieron en personas de más de 50 años^{50,55,56}. Por ello, es necesario realizar más estudios respecto al grado en que los iJAK podrían aumentar el riesgo de neoplasia maligna principalmente en grupos de alto riesgo (por ejemplo: fumadores de edad avanzada).

Respecto a los fallecimientos encontrados en los diferentes estudios, podemos observar que la mortalidad por cualquier causa fue más frecuente con Tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día en comparación con un inhibidor del TNF⁵⁶ (en el *ORALSURV* este aumento solo fue estadísticamente significativo para dosis de 10 mg⁵⁵).

Esta diferencia de mortalidad (principalmente por fenómenos embólicos) entre aquellos pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg y los tratados con 5 mg de este mismo fármaco fue tan considerable que, en el estudio realizado por *Ytterberg et al.* en 2022, obligó a cambiar a dosis de 5 mg a aquellos pacientes que estaban en tratamiento con 10 mg (pero no debemos olvidar que en este estudio todos los participantes eran >50 años y tenían algún factor de riesgo cardiovascular además de su AR)⁵⁶

En el *ORAL strategy* los dos exitus registrados durante el seguimiento fueron en el grupo de Tofacitinib en monoterapia. Ambas fueron mujeres, una de ellas a los 71 años por sepsis de origen urinario y la otra de 48 años por shock séptico por gripe H1N1 confirmado por autopsia.⁴⁶

En aquellos estudios que compararon con Adalimumab, la tasa de muertes fue similar (0,6% y 0,9%)⁵⁰. Durante el seguimiento del presente trabajo ocurrieron 3 exitus, todas ellas mujeres mayores de 65 años: dos de ellas habían recibido tratamiento con Tofacitinib 10 mg/día y un tratamiento con Baricitinib 4 mg/día.

Por último, en el estudio realizado por *Liu et al.* se encontraron mayores tasas de interrupción de tratamiento en el grupo de iJAK con MTX que en el grupo de monoterapia, (posiblemente por la adherencia al tratamiento)⁵³, al igual que lo ocurrido en nuestro estudio donde la mayoría de las prescripciones que se suspendieron también estaban en tratamiento de combinación con algún FAME.

Con todo lo observado en los diferentes artículos y en nuestro propio estudio, podemos concluir que el tratamiento con inhibidores de JAK tanto en monoterapia como en combinación, pueden suponer un mayor riesgo respecto al tratamiento convencional únicamente con FAMEsc. Esto tiene un fundamento fisiopatológico lógico debido a los puntos de actuación de estos fármacos en las quinasas de *Janus*, que forman parte de los mecanismos de defensa del organismo frente a muchos procesos entre los cuales se encuentran: infecciones, inflamaciones y posiblemente, malignidad. Por tanto, al inhibir su función podemos encontrar una mayor incidencia de los mismos.

A diferencia de lo que se creía en los primeros ensayos clínicos en los que se compararon estas moléculas, podemos observar que esa diferencia solo es estadísticamente significativa para ciertos efectos adversos y en ciertos grupos de tratamiento (por ejemplo, eventos MACE en tratamiento con Tofacitinib 10 mg/día). Además, es de especial importancia tener en cuenta el grupo control con el cual se compara, pues comparaciones respecto a placebo (como las realizadas en el metaanálisis de la *Clínica Mayo*) tenemos que interpretarlas con cautela ya que el mejor comparador sería un fármaco eficaz usado en la práctica clínica real (como son los inhibidores del TNF).

Una de las infecciones con mayor probabilidad de adquirir y de activarse (debido al mecanismo de acción de los iJAK) es la infección por herpes zóster. En la gran mayoría de estudios las tasas de infección son mayores en el grupo de Tofacitinib 10 mg y más altas aún conforme aumenta el periodo de seguimiento. Pero es importante destacar que ocurren en pacientes no vacunados, por tanto, podemos considerarlo un EA evitable con la correcta vacunación de los pacientes (para afirmar esto es necesario estudios centrados específicamente en contrastar esta medida preventiva).

Tanto los eventos de TEV como los MACE fueron estadísticamente significativos en los pacientes tratados con Tofacitinib 10 mg, probablemente este efecto esté influenciado tanto por la dosis del fármaco como por los distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) del paciente. Esto nos lleva a pensar que podrían ser más seguros para pacientes jóvenes sin FRCV que para pacientes de edad avanzada (>65 años) con FRCV.

Con todo ello, parece que los inhibidores de JAK a las dosis correctas podrían utilizarse con una seguridad y eficacia similar a los inhibidores del TNF. No obstante, siguen siendo necesarios estudios diseñados específicamente para comparar efecto adverso entre

los JAK y otros FAME en práctica clínica real (que no sea únicamente la comparación con inhibidores de TNF), así como estudiar si existe beneficio de añadir iJAK a un FAMEsc respecto a la combinación de diferentes FAMEsc. Además, como son terapias que implican un gran gasto serían conveniente realizar análisis de coste – efectividad para valorar si es rentable asumir el incremento de coste con respecto al incremento de efectividad o seguridad obtenido al aplicar el nuevo tratamiento.

7. CONCLUSIONES

1. La prescripción de inhibidores de JAK fue más frecuente en mujeres (85,05%), con una media de edad al inicio de 55,74 años.
2. La mayoría de los pacientes presentaban tratamiento concomitante, siendo en el 63,79% de los casos corticoterapia y en el 59,19% un FAME.
3. El 66,02% de las prescripciones continuaron el tratamiento, en contraste con el 33,98% de prescripciones interrumpidas. En ambos grupos, la proporción de comorbilidades fue muy similar (44,11% en las continuaciones y 45,71% en las suspensiones).
4. La proporción de prescripciones suspendidas fue mayor para Tofacitinib (49,43%), seguido de Baricitinib (27,78%) y de Upadacitinib (10,52%).
5. Encontramos una mayor proporción de fallos primarios para el Upadacitinib respecto a los fallos secundarios. Por el contrario, para el Tofacitinib y Baricitinib fue mayor la incidencia de fallos secundarios.
6. La tasa de eventos adversos fue muy similar para aquellas prescripciones de Baricitinib (42,37%) y de Tofacitinib (43,51%), mientras que fue menor para Upadacitinib (12,21%). El evento adverso más frecuente fueron las alteraciones analíticas (43,89%).
7. La infección por herpes zóster se dio con mayor frecuencia en tratamiento con Tofacitinib, mientras que las infecciones tuberculosas se documentaron más con Baricitinib.
8. La tasa de eventos adversos serios fue mucho mayor en las prescripciones de Baricitinib (60,97%) respecto a las de Tofacitinib (26,09%) y Upadacitinib (13,04%). Los eventos adversos serios más frecuentes fueron infección por COVID y TVP.
9. El caso de herpes zóster como evento adverso grave fue en presencia de Baricitinib, al igual que todos los eventos de TVP.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Álvaro-Gracia Álvaro JM, Bustabad Reyes S, Carreira Delgado PE, Gómez Puerta JA, Mena Vázquez N, Pérez Ruiz F. Tratado de Enfermedades Reumáticas . 2º. Balsa Criado A, Díaz González F, editors. Panamericana; 2022.
2. González MC. Manual Washington de especialidades clínicas: reumatología. In: 3ª Edición. Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins; 2021. p. 504.
3. Kelley WN, Firestein GS. Tratado de reumatología. In: 11ª Edición. Elsevier; 2022. p. 2236.
4. Seoane-Mato D, Sánchez-Piedra C, Silva-Fernández L, Sivera F, Blanco FJ, Pérez Ruiz F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in adult population in Spain (EPISER 2016 study): Aims and methodology. *Reumatol Clin*. 2019 Mar 1;15(2):90–6.
5. van der Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018 Apr 1;32(2):174–87.
6. Molina JT, Jesús M, de Yébenes G, Loza E. Sarilumab y artritis reumatoide. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. In: *Reumatol Clin Supl*. 2018. p. 3–6.
7. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10º. Barcelona: Elsevier; 2022.
8. Luis G S, Farmacéutico C, Farmacia N, Gómez V. Avances en artritis reumatoide. Vol. 80, *An. Real Acad. Farm*. 2014 p. 126–50.
9. Scherer HU, Häupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun*. 2020 Jun 1;110:102400.
10. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016 Oct 22;388(10055):2023–38.
11. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018 Oct 2;320(13):1360–72.

12. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2017 Feb 1;31(1):3–18.
13. Littlejohn EA. Pregnancy and rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2020 Apr 1;64:52–8.
14. Deane KD, Holers VM. Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis, Prediction and Prevention – An Emerging Paradigm Shift. *Arthritis Rheumatol*. 2021 Feb 1;73(2):181.
15. Lopane CM, Comstock B, Nagel AK, Gandhi MA. Combined oral contraceptive use in rheumatoid arthritis for the purpose of pregnancy prevention and additional benefits: A narrative review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2022 Feb 1;48(2):306–12.
16. Orellana C, Saevarsdottir S, Klareskog L, Karlson EW, Alfredsson L, Bengtsson C. Oral contraceptives, breastfeeding and the risk of developing rheumatoid arthritis: results from the Swedish EIRA study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Nov 1;76(11):1845–52.
17. Gioia C, Lucchino B, Tarsitano MG, Iannuccelli C, di Franco M. Dietary Habits and Nutrition in Rheumatoid Arthritis: Can Diet Influence Disease Development and Clinical Manifestations? *Nutrients*. 2020 May 1;12(5):1456–81.
18. Gan RW, Demoruelle MK, Deane KD, Weisman MH, Buckner JH, Gregersen PK, et al. Omega-3 fatty acids are associated with a lower prevalence of autoantibodies in shared epitope-positive subjects at risk for rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):147–52.
19. Horta-Baas G, Romero-Figueroa MDS, Montiel-Jarquín AJ, Pizano-Zárate ML, García-Mena J, Ramírez-Durán N. Intestinal Dysbiosis and Rheumatoid Arthritis: A Link between Gut Microbiota and the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *J Immunol Res*. 2017;2017:4835189.
20. Degboé Y. Pre-rheumatoid arthritis and ACPA: Contribution of ACPAs in the pathogeny of pre-disease stage. *Joint Bone Spine*. 2021 May 1;88(3):105098.



21. van Delft MAM, Huizinga TWJ. An overview of autoantibodies in rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020 Jun 1;110:102392.
22. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020 Apr 3;9(4):880.
23. Murphy D, Matthey D, Hutchinson D. Anti-citrullinated protein antibody positive rheumatoid arthritis is primarily determined by rheumatoid factor titre and the shared epitope rather than smoking per se. *PLoS One.* 2017 Jul 1;12(7):e0180655.
24. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care - Clinics in Office Practice.* 2018 Jun 1;45(2):237–55.
25. Monnet E, Choy EH, McInnes I, Kobakhidze T, de Graaf K, Jacqmin P, et al. Efficacy and safety of NI-0101, an anti-toll-like receptor 4 monoclonal antibody, in patients with rheumatoid arthritis after inadequate response to methotrexate: A phase II study. *Ann Rheum Dis.* 2019;79(3):316–26.
26. Chemin K, Gerstner C, Malmström V. Effector functions of CD4+ T cells at the site of local autoimmune inflammation-lessons from rheumatoid arthritis. *Front Immunol.* 2019;10:353–64.
27. Groetsch B, Schachtschabel E, Tripal P, Schmid B, Smith AS, Schett G, et al. Inflammatory activation of the FcγR and IFNγR pathways co-influences the differentiation and activity of osteoclasts. *Front Immunol.* 2022 Sep 6;13:958974.
28. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2010;62(9):2569–81.
29. Brzustewicz E, Henc I, Daca A, Szarecka M, Sochocka-Bykowska M, Witkowski J, et al. Autoantibodies, C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and serum cytokine profiling in monitoring of early treatment. *Cent Eur J Immunol.* 2017;42(3):259.

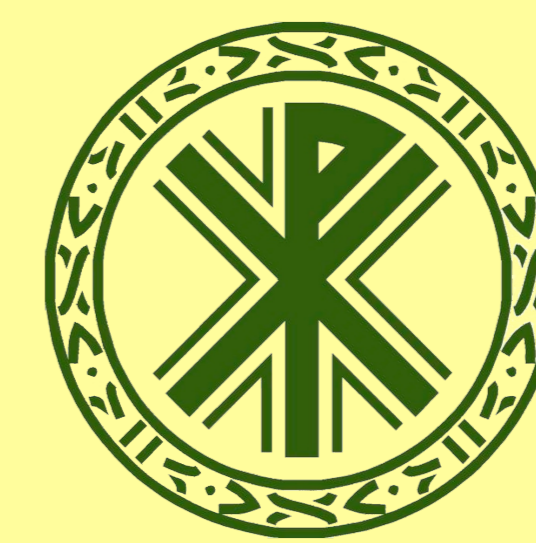
30. Figus FA, Piga M, Azzolin I, McConnell R, Iagnocco A. Rheumatoid arthritis: Extra-articular manifestations and comorbidities. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr 1;20(4):102776.
31. Patel R, Akhondi H. Felty Syndrome. *StatPearls.* StatPearls Publishing; 2022.
32. Farragher TM, Lunt M, Plant D, Bunn DK, Barton A, Symmons DPM. Benefit of early treatment in inflammatory polyarthritis patients with anti-cyclic citrullinated peptide antibodies versus those without antibodies. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010 May;62(5):664–75.
33. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis.* 2023 Nov 10;82:3–18.
34. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jun 1;76(6):960–77.
35. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Ann Rheum Dis.* 2016 Aug 1;75(8):1479–85.
36. van Mulligen E, Weel AE, Kuijper TM, Denissen NHAM, Gerards AH, de Jager MH, et al. Two-year cost effectiveness between two gradual tapering strategies in rheumatoid arthritis: cost-utility analysis of the TARA trial. *Ann Rheum Dis.* 2020 Dec 1;79(12):1550–6.
37. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatology.* 2021 Jul 1;73(7):1108–23.
38. González Mazarío R, Fragío Gil JJ, Ivorra Cortés J, Grau García E, Cañada Martínez AJ, González Puig L, et al. Real-world Effectiveness and Safety of JAK

- Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: A Single-centre Study. *Reumatol Clin.* 2021;18(9):523–30.
39. Littlejohn EA, Monrad SU. Early Diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Primary Care - Clinics in Office Practice.* 2018 Jun 1;45(2):237–55.
40. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR definition of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2021 Jan 1;80(1):31–5.
41. Nagy G, Roodenrijs NMT, Welsing PMJ, Kedves M, Hamar A, van der Goes MC, et al. EULAR points to consider for the management of difficult-to-treat rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2022 Jan 1;81(1):20–33.
42. Tanaka Y, Luo Y, O’Shea JJ, Nakayamada S. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. Vol. 18, *Nature Reviews Rheumatology.* Nature Research; 2022. p. 133–45.
43. Tanaka Y. The JAK inhibitors: do they bring a paradigm shift for the management of rheumatic diseases? *Rheumatology (Oxford).* 2019 Feb 1;58(1):1–3.
44. WHO. WHO Guidelines for Safe Surgery 2009. The Second Global Patient Safety Challenge [Internet]. 2009 [cited 2023 May 3];133. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143243/>
45. Association WM. World Medical Association Declaration of Helsinki. *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.* 2013;2013–6.
46. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017 Jul 29;390(10093):457–68.
47. van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine.* 2012 Aug 9;367(6):508–19.

48. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2017 Feb 16;376(7):652–62.
49. 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 and Rheumatology*. 2017 Mar 1;69(3):506–17.
50. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open*. 2022 Feb 4;8(1).
51. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *The Lancet*. 2019 Jun 8;393(10188):2303–11.
52. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020 Jul 1;95(7):1404–19.
53. 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. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022.
54. Iwamoto N, Sato S, Kurushima S, Michitsuji T, Nishihata S, Okamoto M, et al. Real-world comparative effectiveness and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2021 Dec 1;23(1).
55. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol*. 2022 May 1;18(5):301–4.

56. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jan 27;386(4):316–26.
57. Kremer JM, Bingham CO, Cappelli LC, Greenberg JD, Madsen AM, Geier J, et al. Postapproval Comparative Safety Study of Tofacitinib and Biological Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: 5-Year Results from a United States–Based Rheumatoid Arthritis Registry. *ACR Open Rheumatol*. 2021 Mar 1;3(3):173–84.
58. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther*. 2019 Apr 5;21(1).
59. Khosrow-Khavar F, Kim SC, Lee H, Lee SB, Desai RJ. Tofacitinib and risk of cardiovascular outcomes: results from the Safety of TofAcitinib in Routine care patients with Rheumatoid Arthritis (STAR-RA) study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jun 1;81(6):798–804.

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS INHIBIDORES DE JAK EN ARTRITIS REUMATOIDE: UN ESTUDIO EN VIDA REAL



Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir

Autor/ Paula Segura Segovia.

Director/ Dr. D. José Andrés Román Ivorra.

Codirectora/ D^a. Laura Mas Sánchez

Servicio de Reumatología, Hospital Universitario i Politécnic La Fe, Valencia.

1 INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una **enfermedad autoinmune sistémica** de etiología desconocida caracterizada por una inflamación crónica de las articulaciones, fundamentalmente del tejido sinovial. En el desarrollo de la enfermedad juegan un papel muy importante tanto el sistema inmune celular como humoral.

El daño articular a largo plazo puede causar una importante limitación funcional, muchas veces irreversible. Además, esta enfermedad, cuenta con un gran número de comorbilidades que comprometen el pronóstico de los pacientes. Por ello, es muy importante un **diagnóstico precoz** y así iniciar un **tratamiento intensivo y temprano** de forma multidisciplinar.

Su tratamiento está en continuo desarrollo. Upadacitinib, Baricitinib y Tofacitinib son fármacos **inhibidores de las quinasas de Janus (JAK)** aprobados para la AR moderada grave en pacientes adultos que no han respondido o que son intolerantes a uno o más FAME.

2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La eficacia y seguridad de estos inhibidores de JAK está ampliamente demostrada en los ensayos clínicos, pero podrían esperarse diferentes resultados en la práctica clínica.

El objetivo principal fue **describir la eficacia y seguridad de Upadacitinib, Baricitinib y Tofacitinib en pacientes con AR y analizar, en la práctica clínica real, si existen diferencias entre ellos.**

➤ **Objetivos secundarios:** valorar los resultados en función de la adherencia al tratamiento y estudiar las características demográficas de los pacientes.

3 METODOLOGÍA

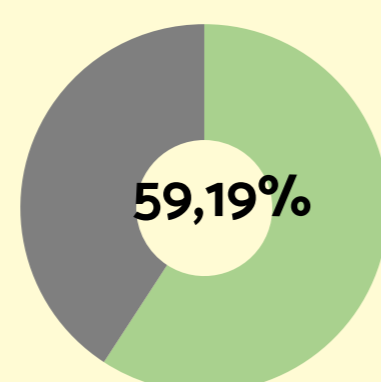
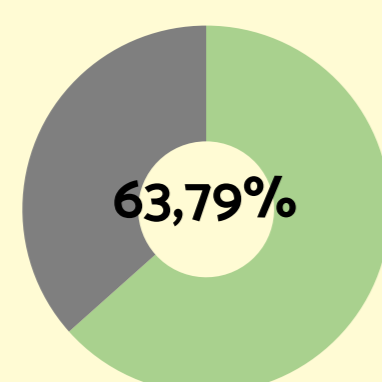
Se realizó un **estudio observacional, descriptivo y transversal** a partir de los datos obtenidos de 174 pacientes en tratamiento con Upadacitinib, Baricitinib o Tofacitinib pertenecientes al Servicio de Reumatología del *Hospital Universitario i Politécnic La Fe*. Se recogieron variables demográficas, clínicas y terapéuticas. Las bases de datos fueron recogidas entre Microsoft Access y Excel.

4 RESULTADOS

Se prescribieron 206 iJAK en 174 pacientes, con predominio en **mujeres** (RR 5,69).

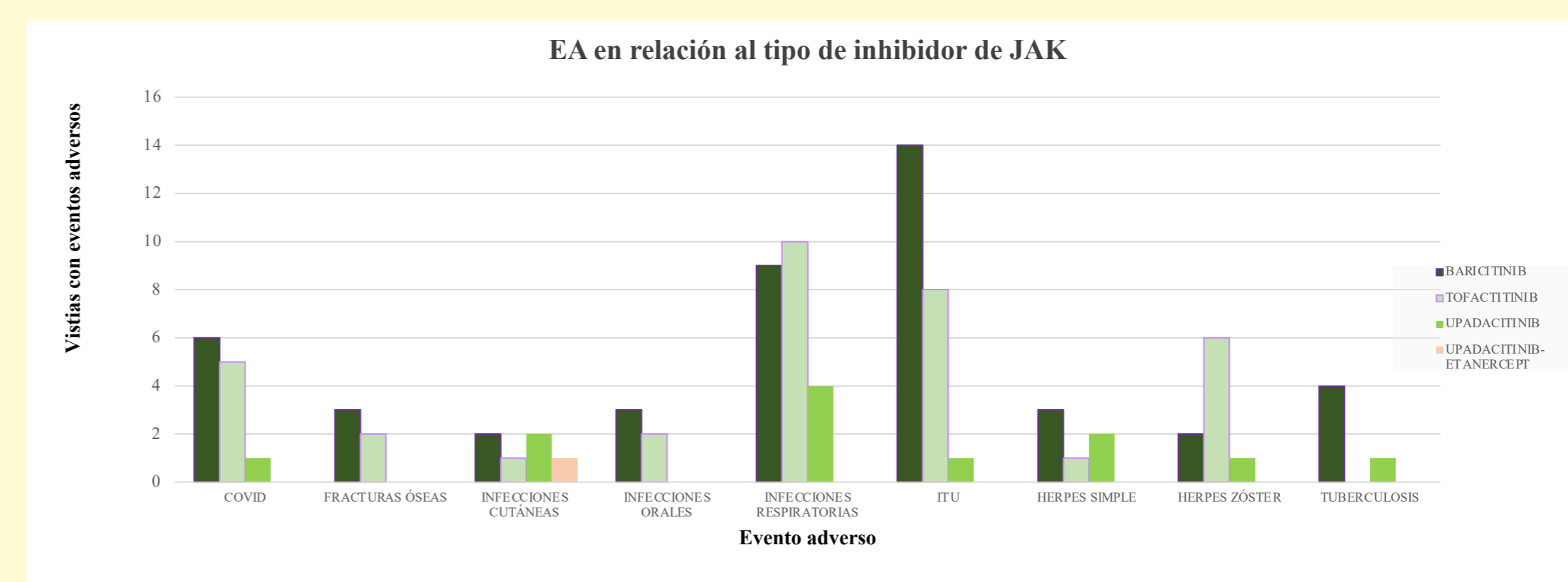
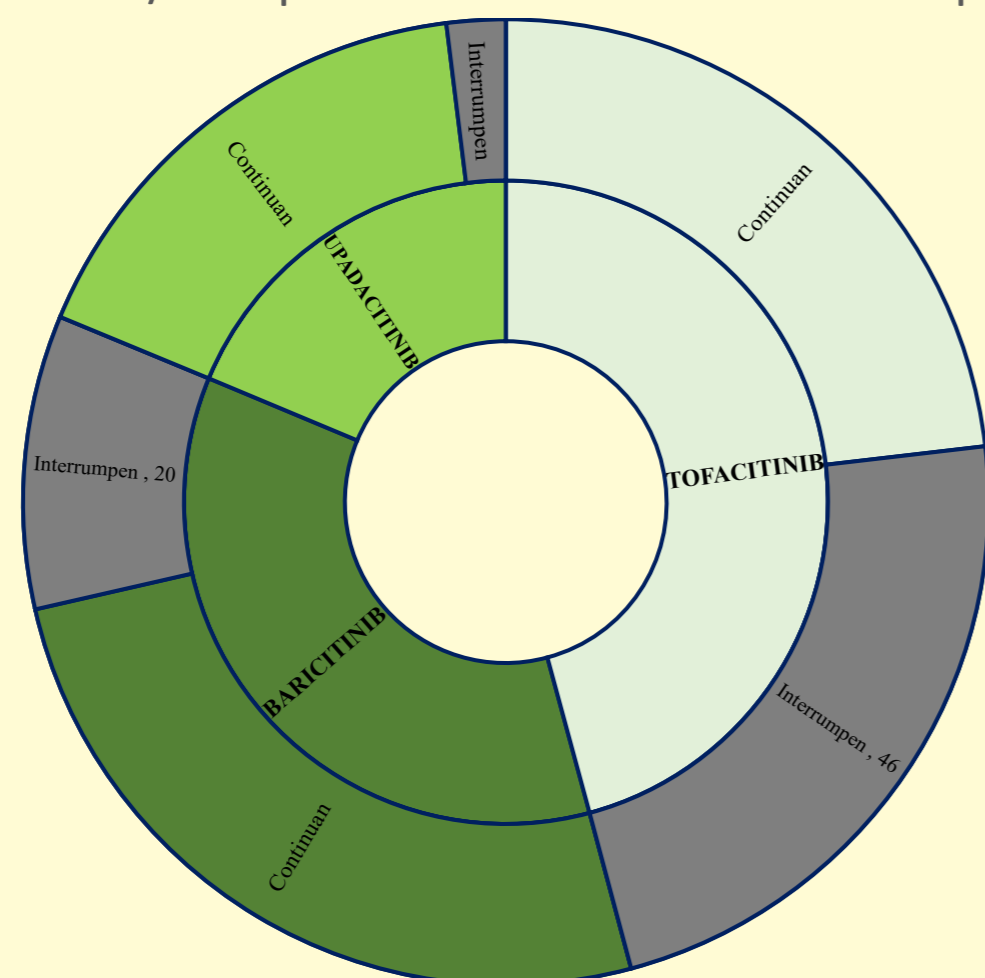


El 63,79% de las prescripciones recibían tratamiento concomitante con corticoides y el 59,19% con FAME.

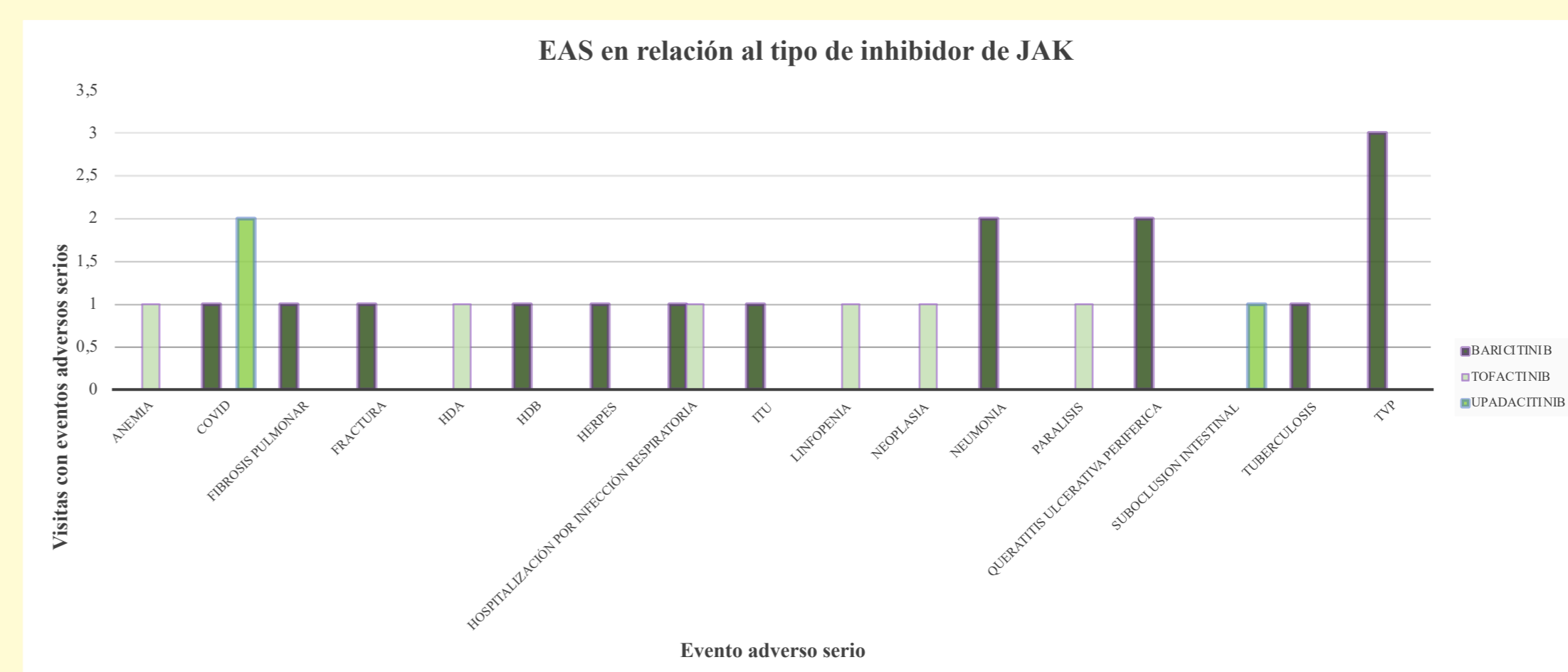


El 66,02% de las prescripciones continuaron y el 33,98% suspendieron. **Tofacitinib** fue el fármaco más interrumpido (65,71%).

Continuaciones / interrupciones del tratamiento en función del iJAK prescrito



Tofacitinib fue el fármaco con mayor incidencia de eventos adversos (EA) (24,76%). Los eventos adversos más frecuentes fueron las alteraciones analíticas (43,89%).



El 2,1% tuvieron eventos adversos serios (EAS), siendo los más frecuentes la TVP (13,04%) y la infección por COVID (13,04%), ocurriendo con mayor frecuencia con **Baricitinib**, que reunió el 100% de casos de TVP.

5 CONCLUSIONES

1. La proporción de **comorbilidades** fue similar entre los pacientes que continuaron el tratamiento y los que lo interrumpieron.
2. **Tofacitinib** fue el iJAK más veces **suspendido**. Encontramos una mayor tasa de **fallos primarios** para el **Upadacitinib** respecto a los fallos secundarios. Para el **Tofacitinib** y **Baricitinib** fue mayor la incidencia de **fallos secundarios**.
3. La frecuencia de **eventos adversos** fue muy **similar** para aquellas prescripciones de **Baricitinib** y **Tofacitinib**, mientras que fue menor para Upadacitinib. El **evento adverso más frecuente** fueron las **alteraciones analíticas**.
4. La infección por **herpes zóster** fue **más frecuente con Tofacitinib**, mientras que las **infecciones tuberculosas** con **Baricitinib**.
5. La tasa de **eventos adversos serios** fue mucho mayor en las prescripciones de **Baricitinib**. Los eventos adversos serios más frecuentes fueron **infección por COVID** y **TVP**.
6. El caso de **herpes zóster** como evento adverso grave fue en presencia de **Baricitinib**, al igual que todos los eventos de **TVP**.

6 BIBLIOGRAFÍA

Álvaro-Gracia Álvaro JM, Bustabad Reyes S, Carreira Delgado PE, Gómez Puerta JA, Mena Vázquez N, Pérez Ruiz F. Tratado de Enfermedades Reumáticas . 2º. Balsa Criado A, Díaz González F, editores. Panamericana; 2022.

Kelley WN, Firestein GS. Tratado de reumatología. In: 11ª Edición. Elsevier; 2022. p. 2236.

Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. Ann Rheum Dis. 2023 Nov 10;82:3-18.



LaFe Hospital Universitario i Politécnic