



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

INHIBIDORES JAK: UNA NUEVA ESTRATEGIA FARMACOLÓGICA PARA EL ABORDAJE DE LA ARTRITIS REUMATOIDE

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2022

Autor: Marta Lumbreras Such

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Francisco Navarrete Rueda

ÍNDICE

1. RESUMEN	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 FACTORES DE RIESGO	4
2.2 FISIOPATOLOGÍA	5
2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	7
2.5 TRATAMIENTO	9
2.5.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:	10
2.5.2 TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD	10
2.5.3 PAPEL TERAPÉUTICO DE LOS INHIBIDORES JAK.....	12
3. OBJETIVOS	15
3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES	15
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	15
4. MATERIAL Y MÉTODOS	16
4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CI).....	17
4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CE).....	17
4.3 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS.....	17
5. RESULTADOS	18
5.1 RESULTADOS DE EFICACIA	20
5.1.1 TOFACITINIB.....	21
5.1.2 BARICITINIB.....	22
5.1.3 UPADACITINIB	24
5.2 RESULTADOS DE SEGURIDAD	25
5.2.1 RIESGO CARDIOVASCULAR	26
5.2.2 ALTERACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS.....	27
5.2.3 INFECCIONES GRAVES.....	28
5.2.3.2 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO	30
6. DISCUSIÓN.....	32
7. CONCLUSIONES.....	36
8. BIBLIOGRAFÍA:	37

1. RESUMEN

La artritis reumatoide (AR) es una de las enfermedades inflamatorias de naturaleza autoinmune más frecuente, cuya principal afectación es la inflamación, dolor y rigidez de las articulaciones, junto con la posibilidad de diversas manifestaciones extraarticulares. A pesar de no conocer con exactitud la causa principal de la AR, la combinación de factores ambientales y genéticos juegan un papel importante en su desarrollo.

El arsenal terapéutico cuenta principalmente con los fármacos modificadores de la enfermedad (FARME), junto con los AINES y los glucocorticoides. Las dos opciones más utilizadas a lo largo de los años han sido los FARME convencionales (FARMEcs), seguidos de los FARME biológicos (FARMEb). Sin embargo, la falta de la completa remisión tras el uso de ambas opciones ha servido de impulso para seguir investigando con el fin de mejorar a nivel clínico. Afortunadamente, la implicación de la vía JAK-STAT en la señalización de las citocinas ha demostrado estar involucrada en las patologías inflamatorias, como es el caso de la AR, resultando la inhibición de la vía en la reducción del dolor.

El principal objetivo de este trabajo ha sido revisar la literatura disponible respecto a la eficacia y seguridad de los inhibidores JAK (iJAK), junto con la evaluación del posicionamiento que ocupan en el tratamiento de la AR.

Los iJAK han demostrado ser eficaces e incluso más beneficiosos que las primeras líneas de tratamiento. En cuanto al perfil de seguridad, se posee un menor nivel de evidencia, debiendo por ello continuar su estudio. Pese a ello, se tiene conocimiento de cuáles son las reacciones adversas específicas y más comunes a la terapia con iJAK, de las cuales destacan: las infecciones graves, alteraciones de parámetros analíticos como el perfil lipídico y las enzimas hepáticas, infecciones oportunistas y el aumento del riesgo cardiovascular.

No obstante, tomando las medidas de prevención adecuadas, este grupo farmacológico se posiciona como una buena y reciente alternativa en pacientes que muestren una respuesta inadecuada a los FARMEcs y/o FARMEb, así como en pacientes que no han sido tratados previamente con metotrexato (MTX).

2. INTRODUCCIÓN

La Artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria crónica, de naturaleza autoinmune, cuya afectación principal se produce en las articulaciones. Esta patología causa tanto hinchazón como dolor, siendo más predominante en las pequeñas articulaciones de los pies y de las manos. A pesar de ello, también puede haber manifestaciones extraarticulares como: enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar intersticial y fibromialgia, entre otras^{1,2}.

La AR posee una distribución mundial, con una mayor frecuencia a partir de los 60 años y con diferencia entre sexos, ya que afecta de 3 a 5 veces más a mujeres que a hombres. Los estudios realizados durante los últimos 30 años han mostrado un claro crecimiento en el número de casos, siendo actualmente la tasa de prevalencia a nivel global del 1%².

2.1 FACTORES DE RIESGO

A pesar de que hoy en día las causas del origen de la AR no están dilucidadas por completo, existen diferentes factores que pueden afectar a su aparición y/o evolución. Destacan los factores genéticos (predisposición/susceptibilidad del individuo), los factores ambientales y el estilo de vida, entre otros.

En lo que respecta al componente genético, diversos estudios han estimado que afecta aproximadamente en un 50%. Este factor de riesgo se relaciona con el tipo de AR que presente el paciente, pudiendo dividirse en: seropositiva o seronegativa, en función de la presencia o no de dos autoanticuerpos característicos y principales de la AR. Por un lado, el **factor reumatoide (FR)**, el cual es un autoanticuerpo tipo IgM, cuya producción por parte del sistema inmunitario (SI) se inicia en contra de la fracción constante (Fc) de la IgG, causando la propia destrucción de los tejidos del organismo. Por otro lado, los **anticuerpos antiptéridicos cíclicos citrulinados (ACPA)**, los cuales son un tipo de anticuerpos (Ac) que se dirigen contra proteínas del individuo². Mientras que el FR no es exclusivo de la AR, pudiendo estar presente en otras patologías como infecciones y en personas mayores sanas³, los ACPA son el marcador serológico más específico de la AR² y juegan por ello un papel importante en la

patogenia y diagnóstico de esta enfermedad⁴. Ambos marcadores están asociados a un carácter más agresivo de la enfermedad, siendo no solo útiles para el diagnóstico, sino también para conocer su pronóstico clínico y, por tanto, adecuar el abordaje terapéutico⁵.

El impacto de la genética es más probable que esté relacionado con el inicio de la enfermedad, de forma que el individuo esté predispuesto a padecerla. A ello se suma la contribución del resto de factores involucrados en su desarrollo, como son el ambiente y el estilo de vida³. Entre ellos destacan: el tabaco, sustancias químicas como la sílice, la obesidad, factores hormonales, poseer un menor nivel educativo e infecciones como la causada por *Porphyromonas gingivalis*². Si bien es cierto que, a pesar de que hay determinados microorganismos que pueden provocar respuestas autoinmunitarias, no se ha conseguido determinar ningún patógeno concreto como causa de la aparición de la AR⁴.

De entre los factores de riesgo comentados, el tabaco es el mejor establecido para la AR², tratándose del principal desencadenante ambiental⁴. Gracias a la realización de un metaanálisis por *Di Giuseppe y col*, en el que se realizaron 3 estudios prospectivos y 7 casos-controles, se estimó que la asociación entre los fumadores y el desarrollo de AR es dosis-dependiente hasta 20 paquetes/año respecto a los no fumadores, aumentando el riesgo en un 94%⁶.

2.2 FISIOPATOLOGÍA

La base que explica el inicio y la progresión de la AR es la separación entre la autoinmunidad y la tolerancia inmunológica, es decir, la incapacidad por parte del organismo de diferenciar lo propio de lo ajeno. En consecuencia, no reconoce sus propias células y el tejido articular es atacado.

A pesar de ser una enfermedad autoinmunitaria sistémica, la diana principal es la **membrana sinovial**⁵. Es una estructura constituida por tejido conectivo, el cual recubre el interior de las articulaciones, y que se encarga de producir el líquido sinovial, con el fin de lubricar y nutrir el cartílago de las articulaciones, evitando con ello su desgaste. A raíz de dicho ataque a la membrana, se produce su inflamación, junto con la destrucción de los elementos adyacentes: hueso, cartílago y tendones^{5, 7}.

Si observamos la *Figura 1*, podemos ver como **inicialmente** no existe ningún tipo de afectación sobre la articulación, manteniéndose intacta. Por lo tanto, no es detectable durante los primeros estadios, puesto que no existen señales de autoinmunidad, tan solo está presente la **susceptibilidad del individuo**. En este punto es donde cobra un gran nivel de importancia el diagnóstico precoz, para que se pueda iniciar el tratamiento lo antes posible e interrumpir su avance.

La contribución del resto de factores a la susceptibilidad del individuo da como resultado la combinación de las modificaciones epigenéticas y los factores ambientales. Todo ello da paso a la producción de **autoantígenos modificados**, destacando el fibrinógeno, la vimentina y la enolasa- α . Mediante la acción de la peptidil arginina deiminasa (PAD), enzima que participa en la **citrulinación** (proceso de modificación postraduccional), tiene lugar la transformación del aminoácido (aa) arginina en citrulina. Dichos autoantígenos son reconocidos como extraños, ya que la citrulina no pertenece a los 20 aa codificados por el ADN, produciéndose la ruptura de la tolerancia inmunitaria².

Seguidamente se produce el inicio de la autoinmunidad, dando paso a la **fase preclínica**. Esta se acompaña en un primer momento del aumento de las concentraciones de citocinas, quimiocinas y PCR, denominándose **autoinmunidad asintomática**⁵.

A continuación, y como consecuencia de las nuevas proteínas sintetizadas, tiene lugar la producción de los autoanticuerpos: **FR y ACPA**. Se trata de la segunda parte de la fase preclínica, conocida como **autoinmunidad sintomática temprana**, en la que se produce la infiltración de las células inflamatorias en la articulación, y con ello, su inflamación⁵.

Más tarde comienza la **fase temprana (y no clasificada)**, siendo aún una artritis indiferenciada. Finalmente, se desarrolla la **AR establecida y diagnosticada** mediante los criterios EULAR 2010 (abordados más adelante). Ambas fases tienen lugar durante la expansión de la autoinmunidad⁵.

Todo el proceso fisiopatológico de la AR se puede observar en la *Figura 1* mostrada a continuación.

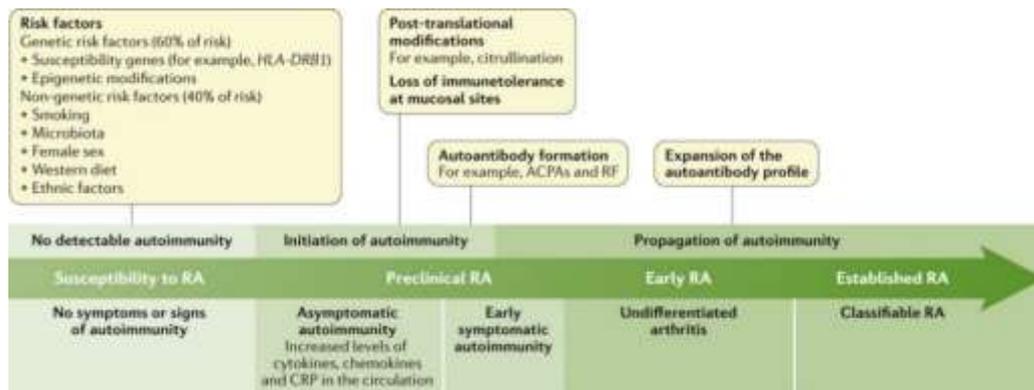


Figura 1: Desarrollo y progresión de la AR⁵.

Cabe destacar otro proceso ocurrido durante el desarrollo de la AR, la **angiogénesis**. A diferencia de otras patologías, donde sí resulta beneficioso, en este caso no lo es, debido a que supone el aumento tanto de la permeabilidad vascular como de la expresión de las moléculas de adhesión, facilitando y promoviendo la migración de las células inflamatorias a las articulaciones².

Como consecuencia final, la incapacidad para eliminar los autoantígenos generados se muestra como una **inflamación crónica**, seguida de la **propagación de la membrana sinovial** en el estrecho espacio de la articulación, proceso conocido como *pannus*, dando pie a la destrucción del hueso y cartílago³.

2.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

La clínica característica se compone de una serie de síntomas, diferenciados en función del estadio:⁸

- Etapa 1: aumento de volumen del líquido sinovial e inflamación de la membrana sinovial y de las articulaciones.
- Etapa 2: hipertrofia sinovial, proliferación celular, destrucción del cartílago, neovascularización e inflamación adicional.
- Etapa 3: inicio del *pannus*, destrucción ósea, deformación articular observable e inflamación crónica.
- Etapa 4: daño del cartílago y hueso, anquilosis fibrosa u ósea, aparición de múltiples nódulos debajo de la piel y disminución de la inflamación.

Es importante realizar un diagnóstico acertado, preciso y lo más temprano posible para la correcta elección del tratamiento. La detección durante el transcurso de los estadios iniciales puede suponer una gran ventaja, ya que aumenta las posibilidades de detener la patología o al menos de reducir su progresión. Todo ello permitiría disminuir el daño articular irreparable y la discapacidad causada por la AR en hasta un 90% de los pacientes³.

Actualmente, los criterios diagnósticos establecidos y que permiten identificar la presencia o no de la enfermedad fueron los desarrollados por el *American College of Rheumatology (ACR)* y la *European League Against Rheumatism (EULAR)*. Consiste en la evaluación de diferentes aspectos, para cada uno de los cuales hay asignada una puntuación (*Tabla 1*). En función del resultado final, se determina si el paciente es diagnosticado o no de AR².

Criterios	Puntos
Articulaciones implicadas:	
1 articulación larga	0
2 a 10 articulaciones largas	1
1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones largas)	2
4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin articulaciones largas)	3
10 articulaciones (mínimo una articulación pequeña)	5
Serología:	
FR y ACPA negativo	0
FR positivo bajo y/o ACPA positivo bajo	2
FR positivo alto y/o ACPA positivo alto	3
Reactantes de fase aguda:	
PCR normal y VSG normal	0
PCR anormal y/o VSG anormal	1
Duración de los síntomas:	
< 6 semanas	0
> 6 semanas	1

Tabla 1: Criterios de clasificación para la AR del American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR). FR: Factor reumatoide; ACPA: anticuerpos antipeptídicos cíclicos citrulinados; PCR: proteína C reactiva; VSG: velocidad de sedimentación globular.

Un **cómputo global ≥ 6** supone el diagnóstico de AR. Además, es importante realizar un diagnóstico diferencial, ya que comparte varias características con otras enfermedades, entre ellas: artritis de Lyme, la espondiloartritis periférica y la artritis psoriásica. De lo contrario, podría suponer un diagnóstico erróneo, y el consecuente empeoramiento y agravamiento del paciente^{2, 4, 5}.

Asimismo, la ecografía, la resonancia magnética (RMN) y la tomografía axial computarizada (TAC) son 3 técnicas que, de cara a los próximos años, parece que pueden llegar a ser buenas opciones para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes⁹.

2.5 TRATAMIENTO

A pesar de los avances terapéuticos, no existe ninguna cura para la AR. Por ello, como ya se ha mencionado, resulta fundamental realizar un diagnóstico lo más temprano posible. De no ser así, el paciente evolucionaría a estadios más graves, incapacitando la vida de estos en gran medida.

La estrategia terapéutica sigue el principio *treat to target*. Se basa en la selección del mejor tratamiento posible para alcanzar la remisión o al menos reducir la inflamación y, con ello, disminuir los signos y síntomas. Para lograr dicho objetivo se realiza un control cercano y preciso de la actividad de la patología, realizando cambios en la terapia si no se alcanza el resultado terapéutico deseado^{3, 5, 10}.

Actualmente, existen 2 tipos de intervenciones: la terapia farmacológica y la terapia no farmacológica, siendo la combinación de ambos tipos el abordaje más común³. Sin embargo, la aproximación principal y que más beneficio aporta es la terapia farmacológica.

La **terapia no farmacológica** incluye intervenciones quirúrgicas, reposo y fisioterapia. Entre las intervenciones quirúrgicas, a las cuales se recurre en caso de que la terapia farmacológica no haya resultado exitosa, destacan: la sinovectomía, la reparación de tendón y la fusión o el reemplazo total de la articulación. Por otro lado, la fisioterapia consiste en indicaciones sobre qué ejercicios realizar para mantener la flexibilidad y evitar la rigidez de las articulaciones¹¹.

De acuerdo con el ACR y criterios EULAR, en función del objetivo se diferencian dos tipos de abordaje farmacológico: el tratamiento sintomático y el tratamiento con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME)².

2.5.1 TRATAMIENTO SINTOMÁTICO:

Esta opción trata de reducir los síntomas, aliviando el dolor y la inflamación, mediante un efecto rápido a corto plazo. Sin embargo, no modifican el curso clínico ni evitan la expansión del daño estructural, por lo que no son una buena estrategia a largo plazo¹². Los dos grupos de fármacos incluidos son:

- **Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs):** aspirina, diclofenaco e ibuprofeno, entre otros. Su acción beneficiosa se debe a la inhibición de la biosíntesis de prostanoïdes, a partir de la vía de la ciclooxigenasa. Su uso supone una ayuda a nivel del dolor e hinchazón, e incluso puede mejorar la funcionalidad de las articulaciones. No obstante, no disminuyen las proteínas de fase aguda ni varían la progresión radiológica. Además, presentan numerosos efectos secundarios como: úlceras gastrointestinales, insuficiencia cardíaca o renal y convulsiones^{2, 3, 13}.
- **Glucocorticoides (GC):** prednisona y dexametasona, entre otros. Son medicamentos antiinflamatorios con una mayor potencia y eficacia que los AINEs. En cambio, poseen un perfil de seguridad inferior debido a los efectos adversos tras un uso a largo plazo, como son: la debilidad muscular, la osteoporosis y la diabetes^{2,3}. A causa de sus numerosas reacciones adversas al medicamento, su uso se limita a corto plazo con dos objetivos:
 - Terapia puente para FARME: se mantienen los GC hasta que los FARME ejercen su efecto, debido a la latencia en el inicio de su acción. Hay que destacar que, en el caso de la prednisolona oral, esta debe ser administrada a dosis bajas o intermedias y durante un período de entre unas pocas semanas hasta 4-5 meses como máximo^{2, 5, 14}.
 - Terapia adyuvante de los FARME: se recurre en caso de AR activa sin respuesta eficaz a los FARME².

2.5.2 TRATAMIENTO MODIFICADOR DE LA ENFERMEDAD

Esta terapia, la cual cuenta con fármacos de acción más lenta pero más o menos duradera, trata de inducir o mantener la remisión de la enfermedad, así como de reducir la frecuencia de las recaídas y el tratamiento con corticoides¹². La diferencia con el tratamiento sintomático es que este es capaz de disminuir la progresión del daño estructural, así como de mejorar la función a nivel físico¹⁵.

Los FARME son un conjunto de varios grupos terapéuticos, divididos en:¹⁰

- **FARME sintéticos:** compuestos de bajo peso molecular cuyo fin es interferir en uno de los mecanismos intracelulares implicados en la AR.
 - **Convencionales (FARMEsc):** metotrexato, sulfasalazina, cloroquina, hidroxiclороquina, leflunomida, sales de oro, ciclofosfamida, ciclosporina A, azatioprina y D-penicilamina.
 - **Específicos o dirigidos (FARMEse):** tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, peficitinib, ruxolitinib, entre otros.
- **FARME biológicos (FARMEb):** anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab), abatacept, anakinra, rituximab y tocilizumab. Consisten en proteínas de fusión o Ac monoclonales cuya función es actuar sobre una sustancia extracelular que esté implicada en el proceso patológico.

A continuación, se muestran dos tablas donde se detalla el mecanismo de acción y la vía de administración de los FARMEsc (*Tabla 2*) y FARMEb (*Tabla 3*).

Fármaco	Mecanismo de acción	Administración
Metotrexato (MTX)	Inhibición de la dihidrofolato reductasa	Subcutánea
Cloroquina Hidroxiclороquina	Antipalúdicos	Oral
Sales de oro (Aurotiomalato sódico)	Inhibición de la actividad de las células inmunológicas	IM
Leflunomida	Inhibición de la dihidroorotato deshidrogenasa	Oral
Sulfasalazina	Desconocido	Oral
Ciclosporina A	Inhibición selectiva de IL-2 y otras citoquinas en linfocitos T	Oral
Azatioprina	Inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos	Oral
Ciclofosfamida	Antineoplásico: acción sobre la fase S, interfiriendo en la transcripción y replicación del ADN	Oral Pulsos intravenosos (IV)
D-Penicilamina	Desconocido (supresión de la actividad de la enfermedad)	Oral

Tabla 2: Características principales de los FARMEsc¹².

Fármaco	Mecanismo de acción	Vía administración
Anti-TNF: - Infliximab - Etanercept - Adalimumab	Neutralizan TNF- α \rightarrow supresión: - Inflamación articular - Daño del cartílago y hueso	Perfusión IV Subcutánea IV
Rituximab	Ac monoclonal quimérico anti-CD20	Perfusión IV lenta
Abatacept	Proteína de fusión: evita la unión de CD80/86 a CD28 \rightarrow previene la activación de linfocitos T	Perfusión IV
Tocilizumab	Ac monoclonal humanizado que actúa bloqueando la IL-6	Perfusión IV
Anakinra	Forma recombinante no glicosilada del antagonista del IL-1Ra	Subcutánea

Tabla 3: Características principales de los FARMEb¹².

Según la guía ACR 2021, el grupo farmacológico más utilizado hoy día son los FARMEsc. Por lo general, el MTX es la primera línea de tratamiento, sobre todo en casos de actividad inflamatoria moderada-alta no tratada previamente².

Paralelamente, con el paso de los años, el abordaje mediante el uso de FARMEb ha ido ganando cada vez más importancia, llegando a aumentar de forma significativa desde un 0,35% en 2004 a 1,54% en 2011². Es una buena alternativa cuando no hay una respuesta adecuada a los FARMEcs, al margen de su elevado coste. Aun así, los FARMEb están siendo indicados en pacientes que presentan comorbilidades como enfermedad pulmonar, neoplasias malignas o infecciones².

2.5.3 PAPEL TERAPÉUTICO DE LOS INHIBIDORES JAK

Pese a que con los tratamientos ya existentes se puede llegar a conseguir la remisión de la enfermedad y controlar el estado del paciente, existe una motivación para seguir tratando de descubrir nuevas estrategias que aporten una mayor eficacia. El fin último es lograr la cura o prevención, y con ello una menor intensidad de las manifestaciones clínicas e impacto en la calidad de vida del paciente⁵.

La investigación de los mecanismos implicados en el curso clínico de la AR ha logrado descubrir los **inhibidores JAK (iJAK)**¹⁶, objeto de estudio de esta

revisión. Este grupo de fármacos ha supuesto una nueva etapa, tanto por ser una posible alternativa en caso de ineficacia del resto de terapias, como por la mayor adherencia que puede suponer su fácil administración (vía oral).

El mecanismo de acción de estos fármacos es la **inhibición de la cinasa intracelular JAK**, enzima perteneciente a la familia tirosin-quinasa, a través de la **vía JAK/STAT** (vía de transducción de señales a través de las cinasas janus y los transductores de la señal y activadores de transcripción). Existen 4 tipos diferentes de enzimas **JAK: JAK1, JAK2, JAK3** y la tirosina-proteína-quinasa no receptora **TYK2**, y 7 tipos de STAT: **STAT 1, STAT 2, STAT 3, STAT 4, STAT 5A, STAT 5B y STAT 6**¹⁶.

La vía JAK-STAT es una de las vías de **transmisión de señales de las citocinas** (llegando a actuar sobre > 50 citocinas)¹⁷. Actúan principalmente sobre IL-6, IL-12, IL-23, IFN- γ , el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) y un conjunto de citocinas que poseen una cadena tipo gamma común^{18, 19}.

Las **citocinas** son proteínas de bajo peso molecular liberadas por células que poseen especificidad en las interacciones y comunicaciones intercelulares, estando implicadas en patologías inflamatorias y autoinmunes y, por ello, en la AR¹⁶.

Los **pasos de la vía de señalización JAK-STAT** (*Figura 2*) son:

- En primer lugar, la unión de la citocina específica con su receptor transmembrana, produciendo con ello la autofosforilación del receptor y la unión de las JAK (1).
- La fosforilación del receptor como consecuencia de la unión de las proteínas JAK (2).
- Una segunda fosforilación, siendo esta vez de los monómeros STAT (3 y 4).
- La dimerización (5) y el traslado de las STAT al núcleo (6), seguido de la activación de la transcripción de genes (7) y contribución a la inflamación crónica característica de la AR.

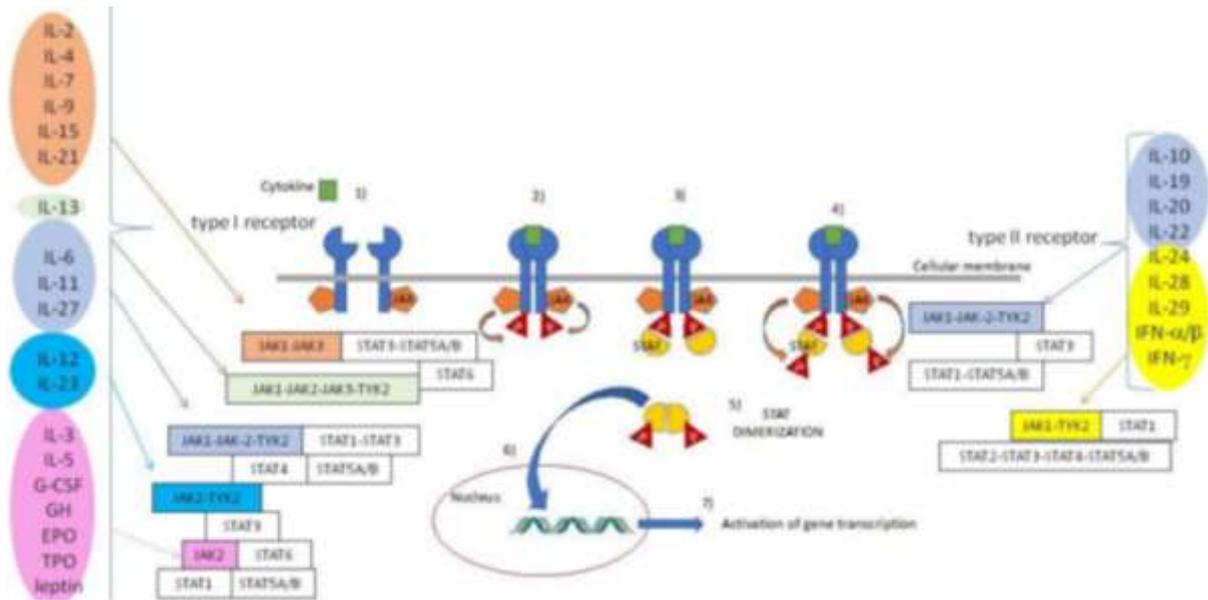


Figura 2: Vía de señalización canónica JAK-STAT²⁰.

El tratamiento con iJAK supone su adhesión al sitio de unión de trifosfato de adenosina de JAK, produciendo^{16, 17} los fenómenos que se muestran en el siguiente esquema:



Recientemente, la inhibición de la vía ha adquirido una mayor importancia debido a la modulación que supone sobre las respuestas nociceptivas. Esto es debido a su claro papel en la señalización de las citocinas a nivel del sistema nervioso, por la inervación de estas en la sinovia y cápsula articular²¹. Consecuentemente, la inhibición de la vía mediante los iJAK tiene la capacidad de reducir el dolor, gracias a su potente efecto antiinflamatorio²².

Además del papel que desempeñan en la señalización de las citocinas, las enzimas JAK también actúan sobre diferentes funciones inmunológicas²³.

En el presente trabajo se revisarán los perfiles de eficacia y seguridad de 3 iJAK aprobados, junto a la evaluación de su posicionamiento en el abordaje de la AR.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

- Revisar la **literatura disponible** respecto al tratamiento de la **AR** con **FARMEse**, centrándonos en la evaluación de los **efectos** de los **iJAK**, aportando y discutiendo la evidencia sobre su posicionamiento actual y futuro en la terapéutica de la enfermedad.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar la información sobre la **eficacia** de los iJAK mediante la valoración de **ensayos clínicos** desarrollados en pacientes diagnosticados de AR que han mostrado una respuesta inadecuada a tratamientos anteriores, realizando una comparativa entre las diferentes terapias.
- Evaluar el perfil de **seguridad** mediante la revisión de metaanálisis y revisiones sistemáticas recientes que incluyen los resultados obtenidos en los diferentes estudios clínicos, explicando los eventos adversos más importantes y frecuentes.
- Revisar y discutir las **ventajas y limitaciones** que supone esta terapia, atendiendo tanto a las potenciales indicaciones de los iJAK en la AR, como a las medidas de precaución que se deben adoptar para prevenir riesgos en los pacientes.
- Revisar más detalladamente la literatura disponible sobre el posicionamiento de 3 iJAK concretos: **tofacitinib**, **baricitinib** y **upadacitinib**.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

La búsqueda de la presente revisión bibliográfica, realizada entre febrero y marzo de 2022, se basa en literatura científica de resultados clínicos obtenidos tras la administración de los iJAK a pacientes diagnosticados de AR. La metodología de la búsqueda se basó principalmente en la base de datos *Medline*, a través de su buscador *PubMed*. Secundariamente, para complementar la información principal, se consultó la base de datos *ClinicalTrials.gov*, junto con documentos oficiales: Informes de Posicionamiento Terapéutico y Guías de Práctica Clínica.

Con el objetivo de acotar la búsqueda y aumentar su sensibilidad y especificidad, se establecieron los términos de población, intervención y resultados correspondientes a la cuestión principal del trabajo de investigación. Posteriormente, gracias a la base de datos *Descriptores de Ciencias de la Salud* (DeCS), se transformaron dichos términos en sus descriptores pertinentes mediante una búsqueda de índice permutado en español. Finalmente, a través de *Medline*, se procedió a la búsqueda del *Medical Subject Heading* (MeSH) adecuado a cada término. Todo ello está recogido en la *Tabla 4*.

	Palabra clave	DeCS	MeSH
Población	Artritis reumatoide	Artritis reumatoide	Rheumatoid arthritis
Intervención	Inhibidores JAK	Inhibidores de las Cinasas Janus	Janus Kinase inhibitors
Resultado	Efectos terapéuticos	Terapéutica	Therapeutics

Tabla 4: Términos de búsqueda empleados.

Seguidamente, mediante el uso de los **términos MeSH** y los operadores booleanos 'AND' y 'OR' se realizó la **búsqueda principal en Medline** con la siguiente fórmula: `((("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms]) OR ("arthritis rheumatoid"[Title/Abstract])) AND (("Janus Kinase Inhibitors"[MeSH Terms]) OR ("Janus Kinase Inhibitors"[Title/Abstract]))`. La ecuación y términos MeSH se adecuaron y se aplicaron también en *ClinicalTrials.gov* para identificar los ensayos clínicos pivotaes de cada uno de los fármacos, de los cuales se extraen los resultados de eficacia. Ambas búsquedas se integran en el algoritmo explicativo (*Figura 3*), mostrado más adelante.

4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN (CI)

Con el fin de mejorar la calidad y especificidad de los artículos encontrados, la selección se llevó a cabo mediante la aplicación de los siguientes criterios:

- Artículos originales centrados en el tema de interés.
- Artículos publicados desde el año 2010 hasta la actualidad.
- Artículos cuyos resultados se hayan obtenido en humanos adultos (>19 años) diagnosticados de AR.
- Ensayos clínicos registrados en *ClinicalTrials.gov* que cumplan los siguientes criterios: asignación aleatoria, doble ciego, controlados con el fármaco de referencia, placebo o un comparador activo, y que sean de fase III o IV.

4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN (CE)

También se aplicaron una serie de criterios de exclusión para descartar aquellos que no cumplieran los requisitos para ser utilizados como fuente de información:

- Artículos sin acceso gratuito (*Free full text*) o mediante el acceso personalizado de la UMH o tutor.
- Artículos que no estén redactados en inglés y/o español.
- En el caso de *ClinicalTrials.gov*, se descartan los ensayos que no muestren los resultados de eficacia de los fármacos.

4.3 EXTRACCIÓN DE LOS DATOS

En la figura 3 se muestra la búsqueda y selección de los artículos:

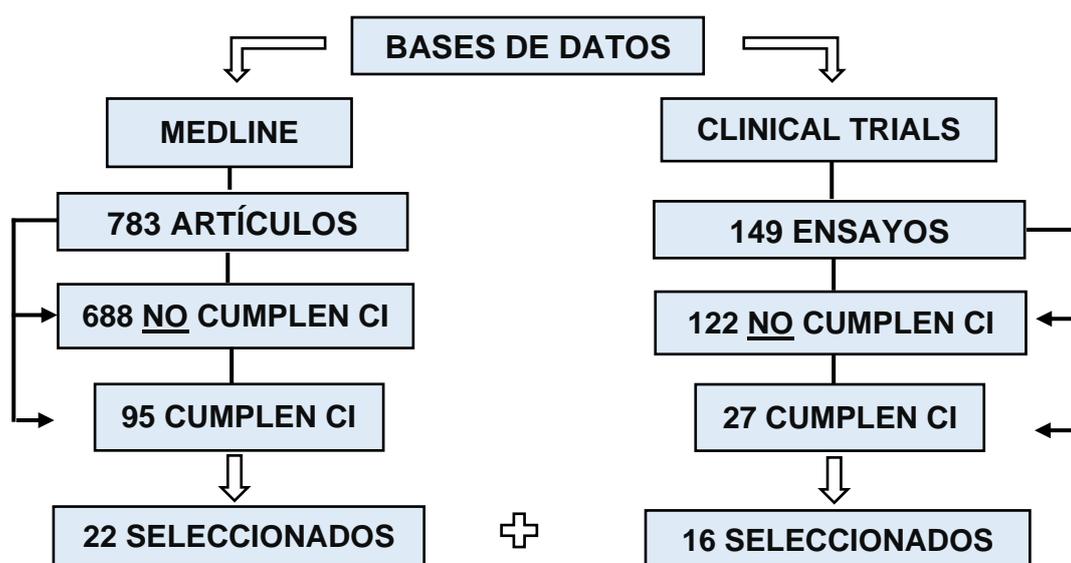


Figura 3: Algoritmo del proceso de búsqueda y selección de los artículos.

5. RESULTADOS

Tal y como se ha mencionado, la relación de la vía JAK-STAT y la AR está sujeta a varias acciones principales en cuanto a la señalización a nivel intracelular, incluyendo como dianas terapéuticas la inflamación y proliferación sinovial, la generación de autoanticuerpos y la destrucción articular²⁴.

Uno de los motivos principales por los que se trata de avanzar a nivel terapéutico es la imposibilidad de conseguir una mejora clínica en pacientes refractarios a los tratamientos utilizados hasta hoy día. A raíz de ello, se plantea la opción de pasar al siguiente escalón. En este punto entran en juego otras dos posibles terapias: los FARMEb y fármacos anticitoquinas. En el transcurso de las dos últimas décadas, ambas opciones han supuesto un progreso positivo en el abordaje de la AR. Sin embargo, aun un tercio de los pacientes no responden de forma satisfactoria al tratamiento²¹.

Es entonces cuando, gracias a los avances terapéuticos, se ha logrado disponer de una nueva terapia, los **iJAK**²⁵. Las principales diferencias entre ambas opciones terapéuticas se muestran en la *Tabla 5*.

	FARMEb	INHIBIDORES JAK
Administración	Vía parenteral	Vía oral
Diana	1 sola citoquina	Múltiples citoquinas

Tabla 5: Diferencias entre FARMEb e inhibidores JAK²⁵.

Respecto a la vía de administración, supone un aspecto importante puesto que los pacientes muestran una clara preferencia por la vía oral, en comparación a la vía intravenosa o subcutánea, presentando estas últimas más limitaciones²⁶.

Los pacientes que no se puedan tratar satisfactoriamente mediante el uso de las primeras líneas, y en función del estado del paciente, sus antecedentes personales y el balance beneficio-riesgo, se puede seleccionar de forma adecuada un FARMEb o un iJAK para obtener un mayor beneficio y mejora clínica del sujeto²⁷.

A pesar de que los iJAK presentan un mayor riesgo de infección, parecen ser una buena alternativa a los FARMEb, ya que, tras varios ensayos, el perfil de

seguridad obtenido ha sido equiparable. Además, la elección de los iJAK se acentúa tras haber observado que una cantidad considerable de los pacientes tratados con FARMEd, entre el 20% y el 30%, no alcanzan respuestas óptimas²⁵,
²⁶.

Por lo tanto, estos inhibidores constituyen el siguiente escalón gracias al bloqueo de la señalización de varias citoquinas implicadas en el desarrollo de la AR, siendo los iJAK los primeros FARMEd autorizados para tratar la AR²⁵. Debido a que cada uno posee un perfil de selectividad diferente frente a las citoquinas diana, no actúan de igual forma entre ellos. En función de dicha especificidad se clasifican en dos generaciones (*Tabla 6*).

FÁRMACO	GENERACIÓN	SELECTIVIDAD - JAK
Tofacitinib	1º	JAK1, JAK2, JAK3 y en menor medida TYK2
Baricitinib	1º	JAK1 y JAK2
Upadacitinib	2º	JAK1 y JAK1/3

Tabla 6: Clasificación y selectividad de los iJAK estudiados en la revisión²⁰.

Debido a la diferencia en el bloqueo de las JAK, puede que se observe mejoría con uno de los fármacos, pero no con el resto, es decir, que presenten diferentes perfiles de eficacia entre ellos. Por ello, ante el fracaso de uno de los inhibidores, es posible realizar un cambio farmacológico dentro del mismo grupo terapéutico con el fin de obtener mejores resultados. Sin embargo, a pesar de que alguno de los fármacos podría ser más beneficioso, no existe la suficiente certeza sobre cuál de todos ellos es el más eficaz debido a la falta de estudios directos comparativos^{25, 27}. Lo que sí se puede afirmar es que los iJAK aprobados, han demostrado, con un 95% más de probabilidad, un nivel de eficacia superior que los FARMEds²⁷. Un estudio unicéntrico realizado en Reino Unido con una cohorte bastante heterogénea, demostró una clara mejoría y progreso tras el uso de los iJAK tanto en pacientes que no habían presentado una buena respuesta al MTX (MTX-RI), como en un grupo numeroso de pacientes refractarios a la terapia biológica (FARMEd-RI)²⁵.

En la presente revisión nos vamos a centrar en los 3 primeros fármacos aprobados tanto por la FDA (*Food and Drug Administration*) como por la EMA (*European Medicines Agency*) y que, por tanto, más estudios, evidencia y uso en la práctica clínica presentan: **tofacitinib, baricitinib y upadacitinib**.

5.1 RESULTADOS DE EFICACIA

Durante la investigación y el desarrollo de los iJAK se han realizado múltiples ensayos clínicos para valorar su eficacia frente al resto de terapias. La selección de los ensayos clínicos (EC) utilizados en este apartado se realizó mediante los criterios mencionados en la metodología. Tan solo se escogieron aquellos que son aleatorizados, de doble ciego, controlados con el fármaco de referencia, placebo o comparador activo, de fase III o IV, y que muestren resultados.

Respecto a la medida utilizada para la evaluación de los resultados, se ha optado por criterios de respuesta **ACR20/50/70%** (*American College of Rheumatology*). Se trata de uno de los principales resultados aprobados y utilizados en los EC por la FDA para la medición de la actividad de la enfermedad. El **ACR** valora la mejoría del estado clínico (signos y síntomas) del paciente diagnosticado de AR respecto a la terapia farmacológica utilizada. Lograr este resultado supone tanto la mejoría de al menos un 20/50/70% del total de las articulaciones inflamadas o dolorosas, como de al menos 3 de los siguientes parámetros^{28, 29}:

- Valoración del paciente: evaluación del progreso y respuesta al tratamiento.
- Valoración del médico: evaluación del progreso y respuesta al tratamiento.
- Cuestionario para evaluar el estado de salud: grado en que la AR afecta a la capacidad para realizar actividades en el día a día.
- Escala de analgesia: grado de dolor diario de las articulaciones.
- Reactantes de fase aguda: grado de inflamación de las articulaciones en función de los valores de VSG o PCR.

A continuación, junto con la explicación de las principales características de los ensayos, se muestra el porcentaje de pacientes que alcanzan el ACR20/50/70% para cada uno de los iJAK seleccionados.

5.1.1 TOFACITINIB

En este primer caso se han estudiado 6 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) (*Tabla 7*) en los que se evalúan 2 dosis de tofacitinib por vía oral, 5 y 10 mg, en diferentes situaciones y cuyos resultados se muestran en la *Tabla 8*. El control se realizó mediante:

- **Placebo:** ORAL-SOLO³⁰, ORAL-STEP³¹, ORAL-SYNC³² y ORAL-SCAN³³.
- **MTX:** ORAL-START³⁴.
- **Placebo y adalimumab:** ORAL-STANDARD³⁵.

EC	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	MEDIDA
ORAL STANDARD ³⁵ (1 año)	MTX-RI MTX de base (717)	MTX + tofacitinib	ACR20/50/70% (6 ^o mes)
		MTX + PBO	
		MTX + adalimumab	
ORAL SOLO ³⁰ (6 meses)	FARME-RI No uso previo de FARMEcs (610)	Tofacitinib	ACR20/50/70% (3 ^o mes)
		Placebo	
ORAL STEP ³¹ (6 meses)	TNFi-RI MTX de base (399)	MTX + tofacitinib	ACR20/50/70% (3 ^o mes)
		PBO	
ORAL SYNC ³² (1 año)	FARMEcs-RI FARMEcs de base (792)	FARMEcs + tofacitinib	ACR20/50/70% (6 ^o mes)
		FARMEcs + PBO	
ORAL SCAN ³³ (2 años)	MTX-RI MTX de base (797)	MTX + tofacitinib	ACR20/50/70% (6 ^o mes)
		MTX + PBO	
ORAL START ³⁴ (2 años)	MTX-naïve (956)	Tofacitinib	ACR20/50/70% (6 ^o mes)
		MTX	

Tabla 7: Ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de tofacitinib.

MTX-RI: respuesta inadecuada a MTX; FARMEcs-RI: respuesta inadecuada a FARMEcs; FARMEb-RI: respuesta inadecuada a FARMEb; MTX naïve: pacientes que no han sido tratados previamente con MTX o que han recibido menos de 3 dosis/semana.

ORAL STANDARD³⁵	Tofacitinib 5mg + MTX	Tofacitinib 10mg + MTX	PBO + MTX	Adalimumab + MTX
ACR20%	51.53	52.55	28.30	47.24
ACR50%	36.73	34.69	12.26	27.64
ACR70%	19.90	21.94	1.89	9.05
ORAL SOLO³⁰	Tofacitinib 5mg	Tofacitinib 10mg	PBO	
ACR20%	59.75	65.70	26.67	
ACR50%	31.12	36.78	12.50	
ACR70%	15.35	20.25	5.83	
ORAL STEP³¹	Tofacitinib 5mg + MTX	Tofacitinib 10mg + MTX	PBO	
ACR20%	41.67	48.12	24.43	
ACR50%	26.52	27.82	8.40	
ACR70%	13.64	10.53	1.53	
ORAL SYNC³²	Tofacitinib 5mg + FARMEcs	Tofacitinib 10mg + FARMEcs	PBO + FARMEcs	
ACR20%	52.73	58.25	31.21	
ACR50%	33.76	36.57	12.74	
ACR70%	13.18	16.18	3.18	
ORAL SCAN³³	Tofacitinib 5mg + MTX	Tofacitinib 10mg + MTX	PBO + MTX	
ACR20%	51.46	61.81	25.32	
ACR50%	32.36	43.69	8.44	
ACR70%	14.56	22.33	1.30	
ORAL START³⁴	Tofacitinib 5mg	Tofacitinib 10mg	MTX	
ACR20%	71.27	76.14	50.54	
ACR50%	46.61	56.35	26.63	
ACR70%	25.41	37.34	12.09	

Tabla 8: Resultados de tofacitinib empleando los criterios ACR20/50/70%.

En las *Tablas 8, 10 y 12* se destacan en negrita los grupos de tratamiento que mostraron una mayor eficacia en cada ensayo clínico.

5.1.2 BARICITINIB

En el caso del baricitinib se muestran 4 ECA de fase III (*Tabla 9*) junto con los resultados ACR obtenidos (*tabla 10*). El control se realizó mediante:

- **Placebo;** RA-BEACON³⁶, RA-BUILD³⁷ y RA-BALANCE³⁸.
- **MTX:** RA-BEGIN³⁹.
- **Placebo y adalimumab:** RA-BEAM⁴⁰.

EC	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	MEDIDA
RA-BEACON ³⁶ (24 semanas)	TNFi-RI FARMEcs de base (527)	FARMEcs + baricitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		FARMEcs + PBO	
RA-BUILD ³⁷ (24 semanas)	FARMEcs-RI Sin previo tto. con FARMEb (684)	FARMEcs + baricitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		FARMEcs + PBO	
RA-BEGIN ³⁹ (52 semanas)	MTX-naïve No FARMEcs/b (584)	Monoterapia baricitinib	ACR20/50/70% (semana 24)
		Baricitinib + MTX	
		Monoterapia MTX	
RA-BEAM ⁴⁰ (52 semanas)	MTX-RI MTX de base (1305)	MTX + baricitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		MTX + PBO	
		MTX + adalimumab	
RA-BALANCE ³⁸ (52 semanas)	MTX-RI MTX de base (290)	Baricitinib + MTX	ACR20/50/70% (semana 12)
		PBO + MTX	

Tabla 9: Ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib.

RA-BEACON ³⁶	Baricitinib 4mg + FARMEcs	Baricitinib 2 mg + FARMEcs	PBO + FARMEcs
ACR20%	55.4	48.9	27.3
ACR50%	28.2	20.1	8.0
ACR70%	11.3	12.6	2.3
RA-BUILD ³⁷	Baricitinib 4mg	Baricitinib 2mg	PBO
ACR20%	61.7	65.9	39.5
ACR50%	33.5	33.6	12.7
ACR70%	24.2	25.3	7.9
RA-BEGIN ³⁹	Baricitinib 4mg	Baricitinib 4 mg + MTX	MTX
ACR20%	76.7	78.1	61.9
ACR50%	59.7	63.3	43.3
ACR70%	42.1	39.5	21.4
RA-BEAM ⁴⁰	Baricitinib 4mg + MTX	Adalimumab + MTX	PBO + MTX
ACR20%	69.6	61.2	40.2
ACR50%	45.0	34.8	16.8
ACR70%	18.9	12.7	4.7
RA-BALANCE ³⁸	Baricitinib 4mg + MTX	Placebo + MTX	
ACR20%	58.6	28.3	

Tabla 10: Resultados de baricitinib empleando los criterios ACR20/50/70%. En negrita se destacan los grupos de tratamiento que mostraron una mayor eficacia en cada ensayo clínico.

5.1.3 UPADACITINIB

En este último caso, se estudiaron 6 ECA (*Tabla 11*) mostrando sus resultados en la *Tabla 12*. Se evaluaron dos dosis de upadacitinib (15 y 30 mg) a excepción del estudio SELECT-COMPARE⁴⁵, donde se evaluó únicamente la dosis de 15 mg. El control se llevó a cabo mediante:

- **Placebo:** SELECT-NEXT⁴¹ y SELECT-BEYOND⁴².
- **MTX:** SELECT-EARLY⁴³ y SELECT-MONOTHERAPY⁴⁴.
- **Placebo y adalimumab:** SELECT-COMPARE⁴⁵.

EC	POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	MEDIDA
SELECT – NEXT ⁴¹ (12 semanas)	FARME-RI FARMEcs de base (661)	FARMEcs + upadacitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		FARMEcs + PBO	
SELECT - BEYOND ⁴² (24 semanas)	FARMEb-RI FARMEcs de base (499)	FARMEcs + upadacitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		FARMEcs + PBO	
SELECT-EARLY ⁴³ (48 semanas)	MTX-naïve (947)	Upadacitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		MTX	
SELECT – MONOTHERAPY ⁴⁴ (14 semanas)	MTX-RI (648)	Upadacitinib	AR20/50/70% (semana 14)
		MTX	
SELECT – COMPARE ⁴⁵ (48 semanas)	MTX-RI MTX de base (1.629)	Upadacitinib	ACR20/50/70% (semana 12)
		PBO	
		Adalimumab	
		Placebo	

Tabla 11: Ensayos clínicos realizados para evaluar la eficacia y seguridad de upadacitinib.

SELECT – NEXT ⁴¹	Upadacitinib 30 mg + FARMEcs	Upadacitinib 15 mg + FARMEcs	PBO + FARMEcs
ACR20%	66.2	63.8	35.7
ACR50%	43.4	38.0	14.9
ACR70%	26.5	20.8	5.9
SELECT – BEYOND ⁴²	Upadacitinib 30 mg + FARMEcs	Upadacitinib 15 mg + FARMEcs	PBO + FARMEcs
ACR20%	56.4	64.6	28.4

ACR50%	35.8	34.1	11.8
ACR70%	23.0	11.6	6.5
SELECT – EARLY 43	Upadacitinib 30 mg	Upadacitinib 15 mg	MTX
ACR20%	77.1	75.7	54.1
ACR50%	56.4	52.1	28.3
ACR70%	36.9	32.5	14.0
SELECT – MONOTHERAPY 44	Upadacitinib 30 mg	Upadacitinib 15 mg	MTX
ACR20%	71.2	67.7	41.2
ACR50%	52.1	41.9	15.3
ACR70%	33.0	22.6	2.8
SELECT – COMPARE ⁴⁵	Upadacitinib 15 mg	Adalimumab	PBO
ACR20%	70.5	63.0	36.4
ACR50%	45.2	29.1	14.9
ACR70%	24.9	13.5	4.9

Tabla 12: Resultados de upadacitinib empleando los criterios ACR20/50/70%. En negrita se destacan los grupos de tratamiento que mostraron una mayor eficacia en cada ensayo clínico.

Por otro lado, gracias a un metaanálisis en red (*Network Meta-Analysis*, NMA) realizado por *Pope et al*²⁹ en el que se evaluaron 11 de los ensayos descritos anteriormente, se realizó un estudio de los iJAK entre sí en las semanas 12 y 24, evidenciando la falta de estudios comparativos entre los 3 fármacos²⁹. Los resultados, expresados en medianas de ACR20/50/70%, mostraron superioridad una vez más tanto en el uso de monoterapia con iJAK como en la combinación de iJAK + FARMEcs frente a la monoterapia con FARMEcs.

Otra de las medidas de los ensayos que aporta firmeza a los resultados ACR mostrados es la **respuesta radiológica**. El uso de los 3 iJAK supuso un menor progreso radiológico en un porcentaje de pacientes significativo, en comparación con el tratamiento con placebo y MTX⁴⁶⁻⁴⁸.

5.2 RESULTADOS DE SEGURIDAD

Adicionalmente a la efectividad que han demostrado los iJAK en el tratamiento de la AR, se deben tener en cuenta los riesgos derivados de su uso. Es cierto que a nivel global han mostrado un perfil de seguridad interesante, con un balance beneficio–riesgo aceptable. Sin embargo, se debe prestar especial

atención a la aparición de efectos adversos, ya que poseen un amplio espectro debido a la inhibición de múltiples citoquinas. Asimismo, otros factores como el envejecimiento, la senescencia inmune, el alcohol y la presencia de comorbilidades, aumenta la probabilidad y preocupación de los efectos, pudiendo significar una mayor tasa de abandono de la terapia^{49, 50}. Los más frecuentes son: infecciones graves como el herpes zoster, infecciones del tracto respiratorio superior (TRS), infecciones oportunistas, alteración de parámetros analíticos y riesgos cardiovasculares (CV)^{18,51}. A continuación, se detallan las evidencias obtenidas de las reacciones más relevantes.

5.2.1 RIESGO CARDIOVASCULAR

Los pacientes de AR poseen un riesgo del 69% de padecer enfermedades CV como infarto agudo de miocardio (IAM) o accidente cerebrovascular, en comparación con la población sana, y desde un 60 a 140% de riesgo de sufrir un tromboembolismo venoso (TEV)⁵². A ello se suma el hecho de que los iJAK están asociados a un mayor riesgo CV, incluyendo TEV y eventos cardiovasculares mayores (ECVM), refiriéndose estos últimos a muerte CV, IAM o ictus no fatales^{46, 53}.

Gracias a un metaanálisis realizado por los investigadores *Xie Wenhui et al*⁵³, en el que se estudiaron y compararon varios ECA, se ha revisado el riesgo cardiovascular de los iJAK. A nivel general no se observó una diferencia significativa. Sin embargo, en el momento en el que se analizaron individualmente las dosis (5 y 10 mg de tofacitinib, 2 y 4 mg de baricitinib y 15 y 30 mg de upadacitinib), sí destacó el caso de baricitinib.

Tanto la comparación de las dosis de tofacitinib como de upadacitinib, con resultados de OR¹ (Odds Ratio) = 1.02 y 2.61, respectivamente, no indicaron una diferencia relevante entre dosis. Por el contrario, baricitinib, con un OR = 0.19, sí mostró una variación significativa entre el uso de 2 y 4 mg. El número de eventos

¹ La Odds Ratio es una medida de frecuencia utilizada para comunicar resultados de investigaciones sanitarias. Indica cuanta mayor probabilidad tienen las personas expuestas de desarrollar la enfermedad/eventos adversos respecto a los no expuestos. En este caso los valores menores a 1 favorecían el uso de la dosis más baja, y mayores a 1 la dosis más alta.

tras el uso de 2 mg fue un total de 1, mientras que el uso de 4 mg supuso un total de 9, mostrando claramente mayor riesgo en este último caso. Este fue el motivo por el que Estados Unidos no aprobó su indicación para la AR. Por el contrario, España sí cuenta con autorización, pero tan solo en unas situaciones concretas detalladas más adelante.

Además, existe también un ensayo clínico de fase IV (ORAL SURVEILLANCE⁵⁴) en el que se compara **tofacitinib 5 y 10 mg** frente a **inhibidores TNF**. Se obtuvo un incremento en el riesgo de eventos tromboembólicos, lo cual supuso la reducción de 10 a 5 mg de forma previa a las futuras investigaciones, y la suspensión de la dosis de 10 mg de tofacitinib tanto por la FDA como por la EMA.

5.2.2 ALTERACIÓN DE LOS PARÁMETROS ANALÍTICOS

Los iJAK causan diferentes alteraciones analíticas como: anemia, neutropenia, aumento de la creatinina fosfoquinasa, trombopenia en el caso de tofacitinib y upadacitinib, trombocitosis en el caso de baricitinib, y variación de los niveles lipídicos y hepáticos¹⁸. Estos últimos son los más relevantes y, por ello, explicados a continuación.

- **Perfil lipídico:**

Los pacientes de AR no tratados padecen una disminución de los niveles de colesterol total, y colesterol unido a lipoproteínas de baja y alta densidad. En cambio, el inicio de la terapia supone un aumento del perfil lipídico⁵⁵. Por ello, es importante la monitorización de los niveles de lípidos sobre todo al inicio del tratamiento, debido a la posible hipercolesterolemia⁵¹. El uso de baricitinib (a las 12 semanas desde el inicio) y upadacitinib (a las 2-4 semanas desde el inicio), produjo un aumento del colesterol ≥ 5.17 mmol/L^{46, 48}:

- Upadacitinib: aumento de un 62% frente a un 31% en el caso del placebo.
- Baricitinib: aumento del 48,8% y un 34,7% tras el uso de 4 y 2 mg, respectivamente, frente a un 17,8% en el caso del placebo.

A pesar del claro aumento del nivel de LDL-colesterol en ambos casos, el inicio de la terapia con estatinas ha demostrado alcanzar una estandarización de los niveles en unas pocas semanas^{18, 48}.

- **Enzimas hepáticas:**

Pese a que el aumento de la alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) se produce frecuentemente tras el uso de estos 3 fármacos, dicho aumento es, por lo general, transitorio y con ausencia de síntomas. Sí es cierto que el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos como son los FARMEcs, concretamente el MTX, y los iJAK, está asociado con un aumento más frecuente de dichas enzimas hepáticas. En tal caso es recomendable realizar la monitorización de los niveles de transaminasas para realizar un seguimiento y control.

5.2.3 INFECCIONES GRAVES

El segundo grupo de eventos adversos graves relacionados con los iJAK son las infecciones graves (*Tabla 14*), entre ellas: TRS, infecciones del tracto urinario (ITU), infecciones oportunistas como la tuberculosis e infección por Varicela Herpes-Zoster, destacando esta última.

	Pooled placebo	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib
Indicator infection (n)				
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	0	0	1	0
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	0	1	1	0
Oral or oesophageal candidiasis	2	2	1	1
Hepatitis C	1	0	0	0
Varicella-zoster	1	0	0	0
HZ (disseminated or serious)	3	4	4	0
HZ (non-serious infection)	14	47	22	4
Patient exposure years	1398	2032	822	166
Incidence rate (95% CI) ^a				
Excluding HZ	0.29 (0.08, 0.72)	0.15 (0.03, 0.43)	0.36 (0.08, 1.07)	0.60 (0.02, 3.36)
Including serious/disseminated HZ	0.50 (0.20, 1.03)	0.34 (0.14, 0.71)	0.85 (0.34, 1.75)	0.60 (0.02, 3.36)
Including all HZ events	1.50 (0.93, 2.30)	2.66 (2.00, 3.47)	3.53 (2.36, 5.07)	2.41 (0.66, 6.18)

Tabla 13: Indicadores de infecciones asociadas al tratamiento con tofacitinib, baricitinib y upadacitinib, en comparación con placebo¹⁷.

5.2.3.1 HERPES ZOSTER

La reactivación del Virus Herpes-Zóster (VHZ) está establecida como la infección más frecuente y característica en pacientes con AR tras haber sido tratados con iJAK (*tabla 13*), en comparación con el resto de las terapias. La infección se debe a la reactivación del período de latencia del virus varicela-zoster (VVZ), localizada a nivel ganglionar en la raíz dorsal, con un riesgo superior en edades avanzadas^{17, 50}. La relación entre el virus y los iJAK es la mediación de la respuesta del sistema inmune por la vía JAK-STAT¹⁷.

Gracias a los datos aportados por el registro alemán de AR (RABBIT) (*Figura 6*), podemos comparar el riesgo de cada terapia. Se trata del primer análisis europeo basado en una cohorte prospectiva, en el que se siguió de forma longitudinal a pacientes que iniciaron con un nuevo FARMEb/FARMEse, o con un FARMEcs tras haber recibido previamente un mínimo de otro FARME⁵⁶.

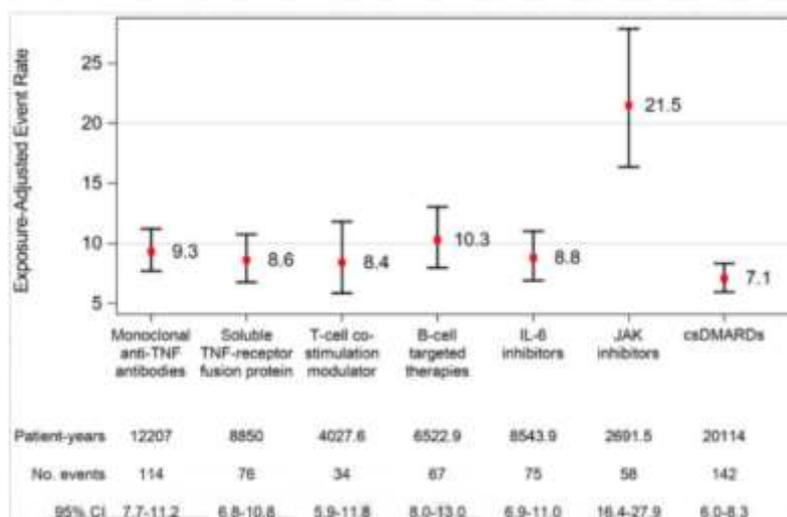


Figura 6: Tasas de eventos ajustadas por exposición (EAER) de infecciones por el virus del herpes zoster por 1000 años-paciente⁵⁶.

Tanto la terapia dirigida a las células B como los iJAK destacan por un riesgo superior de desarrollar una infección por el VHZ, en comparación principalmente con los FARMEcs (*Figura 6*)⁵⁶. La evidencia ha demostrado que los iJAK presentan un riesgo 3,6 veces mayor de infección por el VHZ, junto con la superioridad de los FARMEb sobre los FARMEcs⁵⁶. Además, la reactivación del VHZ ha demostrado estar más relacionada con pacientes que presenten las siguientes condiciones^{17, 47}:

- ≥ 65 años.
- Uso de corticoides al inicio del tratamiento. El uso de prednisolona ha indicado una elevación del riesgo desde 1,5 a 2 veces.
- Origen japonés y coreano.
- Enfermedad de larga evolución y que hayan recibido ≥ 2 FARMEb.
- Diabéticos.
- Recuento absoluto de linfocitos < 1000 células/mm³.

Individualmente, gracias a la revisión sistemática y metaanálisis de *Katie Bechman et al*¹⁷, en base a ECA de fase II o III realizados con 5 mg de tofacitinib dos veces al día, 4 mg de baricitinib una vez al día y 15 mg de upadacitinib una vez al día, se dispone de datos respecto al riesgo de reactivación del VHZ. Conjuntamente se observó una diferencia relevante en el caso del baricitinib frente a placebo, estableciéndose como la terapia iJAK de mayor riesgo.

Uno de los motivos que puede explicar por qué un fármaco es más peligroso es la diferente selectividad frente a las citoquinas y la posología. En función de la dosis se puede alterar el perfil inhibitorio frente a las 4 JAK, pudiendo bloquear un mayor número de dianas farmacológicas, no tan solo las específicas de cada fármaco, proceso conocido como **inhibición “pan-JAK”**. En base a este fenómeno, baricitinib 4 mg fue establecida como la más alta, en comparación con las dosis aprobadas de tofacitinib (5 mg) y upadacitinib (15 mg)¹⁷.

5.2.3.2 INFECCIONES DEL TRACTO RESPIRATORIO

Entre las numerosas infecciones relacionadas con los iJAK, las producidas a nivel respiratorio junto con el VHZ son de las más frecuentes. Los resultados estimados y extraídos de los ensayos clínicos pivotaes (*Tabla 15*) respecto a la frecuencia de eventos adversos de tipo respiratorio son:

Tofacitinib + FARME	3,7%	Baricitinib	14,7%	Upadacitinib	13,5%
Placebo + FARME	3,2%	Placebo	11,7%	Placebo	9,5%

Tabla 15: Tasa de frecuencias de infecciones del tracto respiratorio superior según los ensayos clínicos realizados⁴⁶⁻⁴⁸.

Por otro lado, según las bases de datos Eudravigilance, FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*) y Vigiacess (*Tabla 16*), tras su actualización el 28 de febrero de 2020, cuentan con el número de casos de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos tras el uso de tofacitinib y baricitinib:

	EUDRAVIGILANCE	FAERS	VIGIACCESS
Tofacitinib	3465 (5,9%)	7725 (5,8%)	6594 (5,7%)
Baricitinib	247 (8,9%)	170 (8,3%)	612 (7%)

Tabla 16: Casos de trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos de tofacitinib y baricitinib²⁰.

Es cierto que, tanto la vía de administración oral de los iJAK, como su corta semivida, los posicionan como una buena opción para pacientes con problemas respiratorios⁵⁷. Sin embargo, la información disponible sobre el riesgo a nivel pulmonar es muy limitada, ya que en los ensayos clínicos a penas se incluyen pacientes con tales características.

Asimismo, con el objetivo de evaluar la seguridad pulmonar de los iJAK, se ha revisado un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron, en un período de 4 años (enero de 2016 – febrero de 2020), un total de 47 pacientes con enfermedades respiratorias de base (enfermedad pulmonar intersticial o bronquiectasias), de los cuales 28 fueron tratados con iJAK y 19 con rituximab (FARMEb antiCD-20)⁵⁷. Cabe destacar que se estima que las enfermedades mencionadas afectan en torno a un 5-10% de la población con AR, lo cual incrementa el riesgo de mortalidad que ya poseen dichos pacientes.

La principal medida del estudio fueron los días que transcurrieron hasta la primera reacción respiratoria, refiriéndose con ello a ingreso hospitalario y/o muerte por una enfermedad respiratoria. En la *Tabla 17* se muestra la incidencia de eventos respiratorios obtenida:

	Eventos respiratorios	Hospitalizaciones	Muertes
iJAK	18%	7	2
Rituximab	21%	4	2

Tabla 17: *Eventos respiratorios con inhibidores JAK y rituximab⁵⁷.*

Además de que no se observó una gran diferencia en cuanto al número de eventos respiratorios graves entre ambos tratamientos, tampoco se obtuvo un cambio en la tasa de supervivencia. Por lo tanto, su uso puede resultar ventajoso sobre todo cuando el tratamiento con FARMEb no ha resultado exitoso, pudiendo realizar un cambio a iJAK que no suponga un riesgo respiratorio superior.

6. DISCUSIÓN

En la presente revisión se ha analizado la literatura sobre los iJAK en la AR, centrándonos en los resultados de eficacia y seguridad. La implicación de la vía JAK-STAT en la señalización de las citocinas a nivel del sistema nervioso posee un efecto directo en la modulación del dolor e hiperalgesia²¹.

Respecto a la **eficacia**, al analizar los resultados de ACR de los fármacos estudiados, podemos afirmar que ocupan una posición alentadora en los tres tipos de población incluidas en los ensayos, explicadas a continuación.

En primer lugar, los ensayos en los que se incluyeron pacientes con **FARMEcs-RI**, concretamente MTX en alguno de ellos, se muestran en todos un valor de ACR superior tras administrar la combinación iJAK + FARMEcs en un número considerable de pacientes, respecto a los que recibieron tan solo FARMEcs.

En segundo lugar, los resultados de los ensayos con pacientes **MTX-naïve** (ORAL-START³⁴ para tofacitinib, RA-BEGIN³⁹ para baricitinib y SELECT-EARLY⁴³ para upadacitinib), mostraron una tasa de respuesta superior tras recibir monoterapia iJAK, en comparación con la monoterapia con MTX. Por ello, cabe la posibilidad de que se respalde la monoterapia con iJAK de forma temprana, en vez de recurrir a ellos en última instancia²¹.

Además, para cada fármaco, se ha estudiado un ensayo que compara **adalimumab** frente a **iJAK** y frente a **placebo** (ORAL-ESTANDAR³⁵ para tofacitinib, RA-BEAM⁴⁰ para baricitinib y SELECT-COMPARE⁴⁵ para upadacitinib). El adalimumab es el fármaco de referencia de la AR moderada-grave⁵⁸. En cambio, dicha posición podría cambiar tras la superioridad y no inferioridad estadísticamente significativa que han demostrado baricitinib y upadacitinib. Tofacitinib mostró no ser inferior, pero no supuso una superioridad significativa.

Por último, en referencia al *NMA* mencionado, la monoterapia de tofacitinib y upadacitinib, demuestran ser superiores en la semana 12 frente a la monoterapia con FARMEcs. De igual forma sucede si comparamos la terapia combinada iJAK + FARMEcs con la monoterapia de FARMEcs en la semana 12 y 24. Los

resultados obtenidos del uso concomitante de ambos grupos farmacológicos son superiores frente a la monoterapia con FARMEcs.

Si realizamos una comparativa individual entre los iJAK, la dosis de upadacitinib 15 mg ocupa el primer lugar en todos los casos. Tanto la mayor eficacia de upadacitinib, como el menor aumento en el riesgo de eventos adversos, lo posiciona, *a priori*, como el iJAK más eficaz entre los estudiados.

Toda la información mostrada apoya beneficiosamente el uso de los iJAK, permitiendo su aprobación (*Figura 9*) para el abordaje de la AR moderada-grave, que se corresponden con las etapas 2 y 3 indicadas en el apartado 2.3 de la presente memoria.

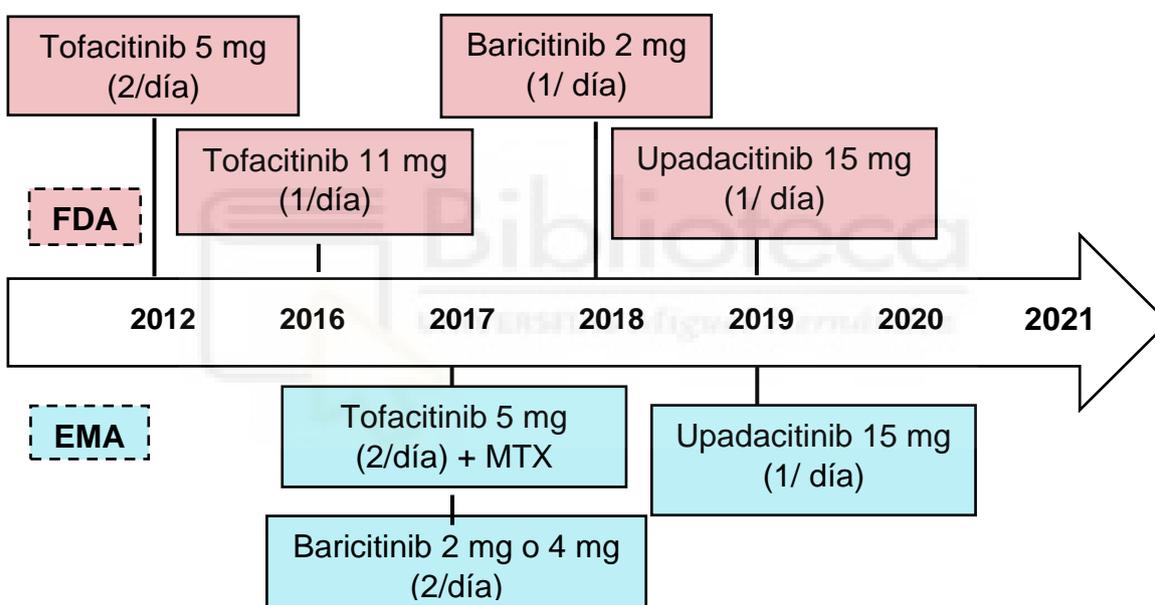


Figura 9: Cronología de las indicaciones aprobadas para los iJAK en AR⁶⁹.

Además, la guía EULAR recomienda su uso en¹⁸:

- **2º línea:** con un nivel equiparable a los FARMEb. Aconseja su administración si existe resistencia al MTX junto con la presencia de factores de mal pronóstico, siendo estos últimos:
 - Elevados niveles de factor reumatoide o proteínas anti-citrulinadas.
 - Alto grado de actividad de la enfermedad.
 - Deterioro y erosiones tempranas.
 - Fracaso terapéutico con al menos 2 FARMEcs.

- DASP28CRP (medida de la actividad de la enfermedad) > 3.2.
- **3º línea:** se puede realizar un cambio de iJAK o FARMEb, aunque no presentan el mismo mecanismo de acción. La elección debe basarse en términos de contraindicaciones, preferencias del paciente y aspectos económicos.

Debido a la igualdad que han demostrado los iJAK frente a los FARMEb, el perfil de seguridad es un aspecto importante para seleccionar el más idóneo. A simple vista y de forma general, se ha comprobado que los iJAK no han mostrado una diferencia lo suficientemente notoria tanto en la detección como en la prevención y seguimiento de las infecciones en comparación con los fármacos biológicos, a excepción del riesgo incrementado de desarrollar VHZ⁶⁰. Sin embargo, la detección de reacciones menos frecuentes, como TEV y enfermedades pulmonares, está más limitada debido a la escasez de datos. Aun así, pese a que el estudio del riesgo CV no haya demostrado un incremento relevante, sí se ha establecido un mayor riesgo. Frente a esta situación, las autoridades recomiendan tomar medidas de precaución como la monitorización de aquellos pacientes que presenten los siguientes factores de riesgo: hipertensión arterial, diabetes, edad avanzada (≥ 65 años), obesidad o inmovilización postcirugía ⁵⁰.

Por otro lado, pese a que la alteración de los parámetros analíticos mencionada es una de las reacciones más comunes a toda la terapia con iJAK, no supone una gran preocupación y tampoco debe implicar la interrupción de la terapia. Si bien cabe señalar que, en el caso de alcanzar una insuficiencia hepática, sí se deben tomar medidas en función de su gravedad, pudiendo llegar a suponer su contraindicación:

	TOFACITINIB	BARICITINIB	UPADACITINIB
LEVE	No modificación	No modificación	No modificación
MODERADA	Ajuste dosis	No modificación	No modificación
GRAVE	Contraindicación	Contraindicación	Contraindicación

Tabla 18: Medidas de precaución ante insuficiencia hepática⁴⁶⁻⁴⁸.

Asimismo, la mayor incidencia de infecciones establece la necesidad de adoptar una serie de medidas para evitar su aparición¹⁸:

- Comprobar que la pauta de vacunación es completa de forma previa al inicio de la terapia con iJAK, siendo la más importante la vacuna contra el VHZ.
- Tratar la tuberculosis en estadio latente.
- Reducción de la dosis de baricitinib de 4 a 2 mg en pacientes mayores a 75 años y con antecedentes de infecciones crónicas o recurrentes.
- En caso de infecciones virales activas, el uso de iJAK está contraindicado.

De forma adicional, tampoco se puede administrar ninguno de los iJAK si el paciente presenta:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Embarazo o lactancia.

En definitiva, la mayor eficacia de los iJAK y la prevención de los riesgos mediante las medidas de prevención mencionadas permite hacer un uso, con un balance beneficio-riesgo favorable, en pacientes diagnosticados de AR moderada-grave.

Para finalizar, cabe destacar el avance que está suponiendo la terapia con iJAK, no solo en la AR, sino también como posible tratamiento en otras patologías: colitis ulcerosa, artritis psoriásica o espondilitis anquilosante. Pese a que en la presente revisión se han abordado los tres primeros fármacos aprobados para la AR, la investigación de los iJAK sigue en curso con el fin de mejorar los medicamentos ya existentes mediante estudios de postcomercialización (ejemplo de ello es el ensayo ORAL SURVEILANCE mencionado anteriormente). Además, se realizan ensayos sobre otros iJAK, tanto en la AR como en el resto de las patologías mencionadas. El objetivo es poder aprobar fármacos que demuestren una mejoría en la clínica de los pacientes, como fue el caso del filgotinib: aprobado por la EMA en 2020 para un uso de 100 mg o 200 mg una vez al día.

7. CONCLUSIONES

- La AR es una de las enfermedades inflamatorias más frecuentes, caracterizada por la inflamación y dolor de las articulaciones.
- Los FARME son la base del tratamiento, siendo la primera opción los fármacos convencionales. El MTX se utiliza en primera instancia, siempre y cuando no existan contraindicaciones. En caso de progresión, los FARMEb han constituido la 2^o opción hasta la llegada de los iJAK.
- A pesar del avance terapéutico, no se ha logrado la remisión completa, pero sí una clara mejora de los resultados clínicos con la incorporación de los iJAK.
- Los iJAK son FARME sintéticos dirigidos a la vía JAK-STAT con eficacia comprobada en el tratamiento de pacientes adultos con AR activa de moderada a grave, los cuales no han respondido o son intolerantes a los fármacos convencionales y/o biológicos.
- El uso de los iJAK está respaldado con el mismo nivel de recomendación que los FARMEb. La elección se basa en cuestiones farmacoeconómicas, contraindicaciones o preferencias del paciente.
- Se han realizado numerosos ensayos clínicos aleatorizados para recabar información tanto sobre la eficacia como la seguridad los iJAK.
- Las respuestas ACR obtenidas y analizadas de los ensayos de los tres fármacos estudiados han mostrado igualdad e incluso superioridad en los pacientes tratados con FARMEcs-RI (MTX-IR), FARMEb-IR y MTX-naïve.
- El perfil de seguridad de los iJAK posee un menor nivel de evidencia. Sin embargo, tomando las medidas oportunas como: tener en cuenta los factores de riesgo en pacientes con riesgo CV (edad, hipertensión arterial, enfermedad CV previa y otra medicación), vacuna de VHZ, tratamiento con estatinas en caso de aumento del perfil lipídico, ajuste de dosis o suspensión del tratamiento en caso de insuficiencia hepática, pueden ser una alternativa adecuada para tratar la AR.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Petrovská N PK, Vencovský J, Senolt L, Filková M. The pre-clinical phase of rheumatoid arthritis: From risk factors to prevention of arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2021;20(5).
2. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11).
3. Lin YJ, Anzaghe M, Schulke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells*. 2020;9(4).
4. Wasserman AM. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Am Fam Physician*. 2011;84(11):1245-52.
5. Smolen S AD, Barton A, Burmester G, Emery P et al. Arthritis reumatoide. *Nature reviews disease primers*. 2018.
6. Di Giuseppe D, Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthritis Res Ther*. 2014;16(2):R61.
7. Izquierdo E, Pablo JS. Fibroblastos sinoviales. *Seminarios de la Fundación Española de Reumatología*. 2013;14(4):121-8.
8. Roche. ¿Qué es la artritis reumatoide (AR)? 2020 [Available from: <https://www.roche.com.co/es/informacion-sobre-salud/biotecnologia-/Artritis-Reumatoide.html>].
9. Armas-Rodríguez W, Alarcón-Medina G, Ocampo-Dávila FD, Maritza-Arteaga C, Arteaga-Paredes A. Arthritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Revista Cubana de Reumatología*. 2019;21(3).
10. GUIPCAR. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Arthritis Reumatoide. Madrid: Sociedad Española de Reumatología; 2018.
11. Mayo Clinic. Arthritis Reumatoide [Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/rheumatoid-arthritis/diagnosis-treatment/drc-20353653>].
12. Hernández-García C, Martínez-Prada C. Uso de fármacos modificadores de la enfermedad en artritis reumatoide. In: *Salud IdSNd*, editor. 2009. p. 99-109.
13. Crofford LJ. Use of NSAIDs in treating patients with arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2013;15 Suppl 3:S2.
14. Hua C, Buttgerit F, Combe B. Glucocorticoids in rheumatoid arthritis: current status and future studies. *RMD Open*. 2020;6(1).
15. Van der Heijde D, Landewe RBM, Wollenhaupt J, Strengholt S, Terry K, Kwok K, et al. Assessment of radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis treated with tofacitinib in long-term studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2021;60(4):1708-16.
16. Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunological Medicine*. 2020;43(4):148-55.
17. Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(10):1755-66.
18. El Jammal T, Seve P, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y. State of the art: approved and emerging JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother*. 2021;22(2):205-18.
19. Palmroth M, Kuuliala K, Peltomaa R, Virtanen A, Kuuliala A, Kurttila A, et al. Tofacitinib Suppresses Several JAK-STAT Pathways in Rheumatoid Arthritis In Vivo and Baseline Signaling Profile Associates With Treatment Response. *Front Immunol*. 2021;12:738481.
20. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Dal Cin L, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*. 2020;10(7).
21. Toth L, Juhasz MF, Szabo L, Abada A, Kiss F, Hegyi P, et al. Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid

Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients. *Int J Mol Sci.* 2022;23(3).

22. Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(3):668-75.

23. Klunder B, Mittapalli RK, Mohamed MF, Friedel A, Noertersheuser P, Othman AA. Population Pharmacokinetics of Upadacitinib Using the Immediate-Release and Extended-Release Formulations in Healthy Subjects and Subjects with Rheumatoid Arthritis: Analyses of Phase I-III Clinical Trials. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(8):1045-58.

24. Tanaka Y, Luo Y, O'Sea J, Nakayamada S. Terapias dirigidas a Janus quinasa en reumatología: un enfoque basado en mecanismos. *Nature Reviews rheumatology.* 2022;18:133-45.

25. Fitton J, Melville AR, Emery P, Nam JL, Buch MH. Real-world single centre use of JAK inhibitors across the rheumatoid arthritis pathway. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(9):4048-54.

26. Lomonte ABV, Radominski SC, Marcolino FMD, Brenol CV, Zerbini CAF, Garcia EG, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(31):e11609.

27. Ebina K. Drug efficacy and safety of biologics and Janus kinase inhibitors in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2022;32(2):256-62.

28. Eustice V, Sansone M. Understanding ACR20 (American College of Rheumatology) Criteria 2022 [updated 25 de febrero de 2022. Available from: <https://www.verywellhealth.com/acr-american-college-of-rheumatology-criteria-190531>.

29. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(5):2356-72.

30. Pfizer. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses of CP-690,550 vs. Placebo for Treatment of Rheumatoid Arthritis NCT00814307 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00814307?term=NCT00814307&draw=2&rank=1>

31. Pfizer. Study of CP-690,550 Versus Placebo In Rheumatoid Arthritis Patients On Background Methotrexate With Inadequate Response To Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitors NCT00960440 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00960440?term=NCT00960440&draw=2&rank=1>

32. Pfizer. A Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 Vs. Placebo For The Treatment Of Rheumatoid Arthritis In Patients On Other Background Arthritis Medications NCT00856544 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00856544?term=NCT00856544&draw=2&rank=1>

33. Pfizer. A 2-Year Phase 3 Study Of CP-690,550 In Patients With Active Rheumatoid Arthritis On Background Methotrexate NCT00847613 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00847613?term=NCT00847613&draw=2&rank=1>

34. Pfizer. Comparing The Effectiveness And Safety Of 2 Doses Of An Experimental Drug, CP-690,550, To Methotrexate (MTX) In Patients With Rheumatoid Arthritis Who Have Not Previously Received MTX (ORAL1069) NCT01039688 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01039688?term=NCT01039688&draw=2&rank=1>

35. Pfizer. A Phase 3 Study Comparing 2 Doses Of CP-690,550 And The Active Comparator, Humira (Adalimumab) Vs. Placebo For Treatment Of Rheumatoid Arthritis [Clinical Trial]. NCT00853385 [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00853385?term=NCT00853385&draw=2&rank=1>

36. Eli Lilly and Company. A Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Study (RA-BEACON) A Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Study (RA-BEACON) [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721044?term=NCT01721044&draw=2&rank=1>

37. Eli Lilly and Company. A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Participants (RA-BUILD) NCT01721057 [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01721057?term=NCT01721057&draw=2&rank=1>

38. Eli Lilly and Company. A Study of Baricitinib (LY3009104) in Participants With Rheumatoid Arthritis (RA). NCT02265705.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265705?term=NCT02265705&draw=2&rank=1>

39. Eli Lilly and Company. A Study in Participants With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEGIN). NCT01711359. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01711359?term=NCT01711359&draw=2&rank=1>

40. Eli Lilly and Company. A Study in Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis (RA-BEAM). NCT01710358. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01710358?term=NCT01710358&draw=2&rank=1>

41. AbbVie. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on a Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) Who Have an Inadequate Response to csDMARDs Alone (SELECT-NEXT). NCT02675426. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02675426?term=NCT02675426&draw=2&rank=1>

42. AbbVie. A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) to Placebo in Adults With Rheumatoid Arthritis on Stable Dose of Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (csDMARDs) With an Inadequate Response or Intolerance to Biologic DMARDs (SELECT-BEYOND). NCT02706847. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706847?term=NCT02706847&draw=2&rank=1>

43. AbbVie. A Study to Compare Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have Not Previously Taken Methotrexate (SELECT-EARLY). NCT02706873. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706873?term=NCT02706873&draw=2&rank=1>

44. AbbVie. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) Monotherapy to Methotrexate (MTX) Monotherapy in Adults With Rheumatoid Arthritis (RA) Who Have an Inadequate Response to MTX (SELECT-MONOTHERAPY). NCT02706951. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02706951?term=NCT02706951&draw=2&rank=1>

45. AbbVie. A Study Comparing Upadacitinib (ABT-494) to Placebo and to Adalimumab in Adults With Rheumatoid Arthritis Who Are on a Stable Dose of Methotrexate and Who Have an Inadequate Response to Methotrexate (SELECT-COMPARE). NCT02629159. [Available from:

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02629159?term=NCT02629159&draw=2&rank=1>

46. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Upadacitinib (Rinvoq®) en artritis reumatoide. 10 de diciembre de 2020;V1.

47. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Tofacitinib (Xeljanz®) en artritis reumatoide. 19 de octubre de 2017;V1.
48. AEMPS. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Baricitinib (Olumiant®) en artritis reumatoide. 19 de octubre de 2017;V1.
49. Ebina K, Hirano T, Maeda Y, Yamamoto W, Hashimoto M, Murata K, et al. Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep.* 2022;12(1):134.
50. Rajasimhan S, Pamuk O, Katz JD. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Older Patients: A Focus on the Thromboembolic Risk. *Drugs Aging.* 2020;37(8):551-8.
51. Alves C, Penedones A, Mendes D, Batel-Marques F. Risk of infections and cardiovascular and venous thromboembolic events associated with JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: protocols of two systematic reviews and network meta-analyses. *BMJ Open.* 2020;10(12):e041420.
52. Taylor PC, Weinblatt ME, Burmester GR, Rooney TP, Witt S, Walls CD, et al. Cardiovascular Safety During Treatment With Baricitinib in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71(7):1042-55.
53. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis.* 2019;78(8):1048-54.
54. Pfizer. Safety Study Of Tofacitinib Versus Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibitor In Subjects With Rheumatoid Arthritis. NCT02092467. [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02092467>.
55. Taylor PC, Kremer JM, Emery P, Zuckerman SH, Ruotolo G, Zhong J, et al. Lipid profile and effect of statin treatment in pooled phase II and phase III baricitinib studies. *Ann Rheum Dis.* 2018;77(7):988-95.
56. Redeker I, Albrecht K, Kekow J, Burmester GR, Braun J, Schafer M, et al. Risk of herpes zoster (shingles) in patients with rheumatoid arthritis under biologic, targeted synthetic and conventional synthetic DMARD treatment: data from the German RABBIT register. *Ann Rheum Dis.* 2022;81(1):41-7.
57. Cronin O, McKnight O, Keir L, Ralston SH, Hirani N, Harris H. A retrospective comparison of respiratory events with JAK inhibitors or rituximab for rheumatoid arthritis in patients with pulmonary disease. *Rheumatol Int.* 2021;41(5):921-8.
58. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs.* 2020;80(12):1183-201.
59. Winthrop KL, Cohen SB. Oral surveillance and JAK inhibitor safety: the theory of relativity. *Nat Rev Rheumatol.* 2022;18(5):301-4.
60. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2019;58(Suppl 1):i34-i42.