



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

NUEVOS AVANCES EN TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO E INMUNOTERAPÉUTICO DE LA ARTRITIS REUMATOIDE.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Paula Cerdán Martínez

Modalidad: Bibliográfico

Tutor/es: Esther Caparrós Cayuela

ÍNDICE

1. RESUMEN.....
2. ANTECEDENTES.....
3. OBJETIVOS.....
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....
5. RESULTADOS.....
6. DISCUSIÓN.....
7. CONCLUSIONES.....
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....



1. RESUMEN

La artritis reumatoide es una enfermedad autoinmune, crónica y sistémica que afecta a la calidad de vida de quienes la padecen, ya que causa dolor, inflamación y deformidad en las extremidades donde se manifieste, además de que puede causar problemas extra-articulares. Es más común en mujeres que en hombres, y suele aparecer en la edad adulta. La causa que la desencadena sigue sin conocerse del todo, pero se cree que puede estar relacionada con mutaciones genéticas, influyendo también factores ambientales e incluso hormonales.

Una característica del sistema inmune es que tiene la capacidad de discriminar aquello que es propio de lo que no lo es, atacando a todo agente que considera extraño. Esto se conoce como tolerancia inmunológica. En las enfermedades autoinmunes esta tolerancia se pierde, es decir, el sistema inmunitario ya no es capaz de distinguir lo ajeno de lo propio. Esto conlleva a que el sistema inmune se ponga en marcha para intentar eliminar ese "agente extraño", dando lugar a una respuesta inflamatoria. La inflamación es producida por la infiltración de ciertos tipos celulares, como linfocitos T, B, macrófagos y activación de células endoteliales en el líquido sinovial que rodea a las articulaciones. Este tipo de células una vez han infiltrado, liberan distintos tipos de citocinas pro-inflamatorias, como la IL-17A o el TNF- α , además de activar otro tipo de células, como fibroblastos sinoviales y osteoclastos. Todo este proceso inmunitario culmina con la destrucción de cartílago y hueso subyacente.

La artritis reumatoide es una enfermedad con una amplia variedad en cuanto a fármacos para su tratamiento, desde AINES y corticoides para tratar el dolor y la inflamación, hasta fármacos que han conseguido modificar el curso y la agresividad de la enfermedad, como el metotrexato, permitiendo llevar una vida normal a los pacientes. Actualmente, el amplio abanico terapéutico que ya existía ha crecido radicalmente. El descubrimiento de pequeñas moléculas capaces de actuar sobre tipos celulares específicos, como es el caso del tofacitinib, ha sido todo un avance. Este fármaco ha sido el primer inhibidor oral de una enzima concreta, la janus quinasa (JAK), pudiendo utilizarse tanto en monoterapia como de forma concomitante con otros fármacos modificadores de la enfermedad.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis is an autoimmune, chronic, systemic disease that affects the quality of life of those who suffer from it, since it causes pain, inflammation and deformity in the extremities where it manifests itself, and can also cause extra-articular problems. This disease is more common in women than in men, and it usually appears in adulthood. The cause that triggers it is still not completely known, but it is believed that it may be related to genetic mutations, and also environmental and even hormonal factors.

One of the characteristics of the immune system is that it is able to distinguish what is its own from what is not by attacking any agent considered as strange. This is known as immune tolerance. In autoimmune diseases, this tolerance is lost, i.e. the immune system is no longer able to distinguish what is foreign from what is its own. This leads to the immune system being set in motion to try to eliminate that "foreign agent", resulting in an inflammatory response. The inflammation is caused by the infiltration of certain cell types, such as T, B lymphocytes, macrophages and endothelial cell activation into the synovial fluid surrounding the joints. These types of cells, once they have infiltrated, release different types of pro-inflammatory cytokines, such as IL-17A or TNF- α , and activate other types of cells, such as synovial fibroblasts and osteoclasts. This entire immune process culminates in the destruction of cartilage and underlying bone.

Rheumatoid arthritis is a disease with a wide variety of medication for its treatment, from NSAIDs and corticoids to treat the pain and the inflammation, to medication that have managed to modify the course and the aggressiveness of the disease, such as methotrexate, which allows patients to live a normal life. Nowadays, the wide range of therapies that already existed has grown radically. The discovery of small molecules which can act on specific cell types, such as tofacitinib, has been a major advance. This medication has been the first oral inhibitor of a specific enzyme, janus kinase (JAK), and can be used both in monotherapy and with other disease-modifying medications simultaneously.

2. ANTECEDENTES

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO

2.2 TIPOS DE INMUNIDAD

A. Inmunidad innata

a) Respuesta inflamatoria

B. Inmunidad adaptativa

b) Inmunidad celular

c) Inmunidad humoral

2.3 INMUNOVIGILANCIA

2.4 ARTRITIS REUMATOIDE

2.1 CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL SISTEMA INMUNITARIO.

La principal función del sistema inmune es proteger al organismo de agentes patógenos, como virus, bacterias u otras macromoléculas extrañas¹. Un agente patógeno es aquel organismo que producen enfermedad y la manera en que atacan al hospedador recibe el nombre de patogenicidad².

. Existe una clasificación de estos agentes patógenos que afectan al ser humano, como se muestra en la tabla 1.

Grupos principales de patógenos para el ser humano	Ejemplo de enfermedades
VIRUS	Poliomielitis, SIDA, gripe
BACTERIAS	Tuberculosis, tétanos
HONGOS	Tiña
PARÁSITOS	Leishmaniosis, paludismo

Tabla 1. Clasificación de los principales grupos de patógenos que afectan a humanos y patologías derivadas².

El sistema inmune es muy complejo y está formado por distintos órganos, tejidos, células y moléculas que tienen relaciones interdependientes muy estrechas para poder responder adecuadamente a estos agentes ajenos cuando atacan a un organismo¹. Este sistema debe ser capaz de enfrentarse a cualquier patógeno

que se le presente, por lo que ha tenido que desarrollarse y evolucionar a través de múltiples estrategias para combatir esta invasión².

Los mecanismos de defensa del huésped se pueden dividir en dos tipos de inmunidad, la inmunidad innata, también llamada natural o inespecífica y la inmunidad adaptativa, específica o adquirida.

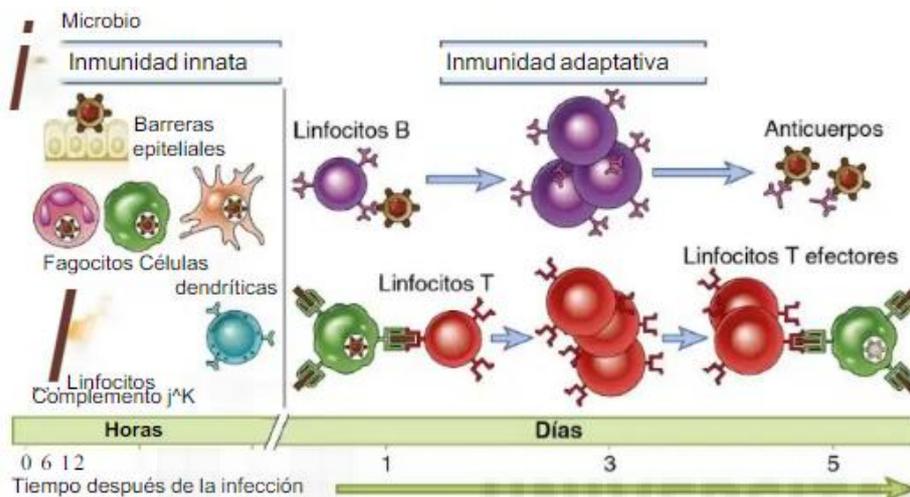


Figura 1- Principales mecanismos de la inmunidad innata y de la adquirida³.

2.2 TIPOS DE INMUNIDAD

La inmunidad se puede definir como el estado de protección frente a una enfermedad infecciosa, donde aparece un componente menos específico (inmunidad innata) y otro más específico (inmunidad adquirida)².

A. INMUNIDAD INNATA

Este tipo de inmunidad se considera una inmunidad primitiva. Una de sus características es la rápida forma de actuar que tiene, ya que es capaz de eliminar una infección en cuestión de horas, con el inconveniente de que no es específica, siendo así la primera línea de defensa de los organismos⁴.

La función de la inmunidad innata es reconocer estructuras de los microbios que a menudo son imprescindibles para ellos, desencadenando así una respuesta no específica mediada por una red de células que incluye neutrófilos, células NK y NKT, monocitos/macrófagos, células dendríticas, así como antiguos sistemas como las defensinas y sistema del complemento. Se encarga también de la

síntesis de citocinas proinflamatorias, teniendo como finalidad controlar la infección e intentar eliminarla³.

Los principales componentes del sistema inmune innato son, por tanto:

- **Barreras físicas y químicas.** Epitelios, ácidos grasos y defensinas de la piel, lisozima de las lágrimas, sudor, saliva, pepsina del intestino y pH ácido del estómago.
- **Células dendríticas.** Producen citocinas, encargadas de iniciar la inflamación y estimular la respuesta inmune adaptativa.
- **Mastocitos.** Son capaces de producir enzimas proteolíticas, mediadores lipídicos, citocinas, vasodilatación y aumentar la permeabilidad capilar. Los productos del mastocito también proporcionan una defensa contra helmintos y son responsables de los síntomas de las enfermedades alérgicas^{3,5}.
- **Células asesinas naturales o *natural killer* (NK).** Son linfocitos efectores cuya función está mediada por la producción de citocinas, como el IFN- γ encargado de activar macrófagos, y su actividad citotóxica, es decir, matar a células tanto infectadas como estresadas.
- **Fagocitos: Neutrófilos y monocitos/macrófagos.** Los neutrófilos son considerados la primera línea de defensa contra infecciones por bacterias y hongos, siendo los primeros en llegar al lugar de infección seguidos de los macrófagos. Los macrófagos derivan de los monocitos sanguíneos, siendo una de las poblaciones celulares más pleiotrópicas del sistema inmune, presentes en todos los tejidos del cuerpo⁶. El macrófago constituye una conexión entre la inmunidad innata y adquirida. Sus principales funciones son:
 - Fagocitosis
 - Presentación y degradación de antígenos
 - Lisis bacteriana
 - Secreción de citocinas o interleucinas (IL)⁵.
- **Sistema del complemento.** Es un sistema formado por diferentes proteínas plasmáticas que reaccionan entre sí con el fin de opsonizar a los agentes patógenos e inducir una serie de respuestas inflamatorias que ayudan a combatir las infecciones⁷. Tiene tres actividades fisiológicas

principales: defiende contra la infección bacteriana piógena, sirve como nexo de unión entre ambos tipos de inmunidad y elimina complejos inmunes y productos producidos por la lesión inflamatoria.

Se conocen tres vías de activación del complemento; éstas son la vía clásica, dependiente de complejos antígeno-anticuerpo o por la proteína C reactiva, vía de la lectina que se une a la manosa que posee el patógeno en sus superficies y la vía alternativa, activada por sustancias localizadas en la superficie de los patógenos⁸. Cualquiera de estas tres vías es capaz de activar el complemento y poder realizar sus funciones (figura 2).

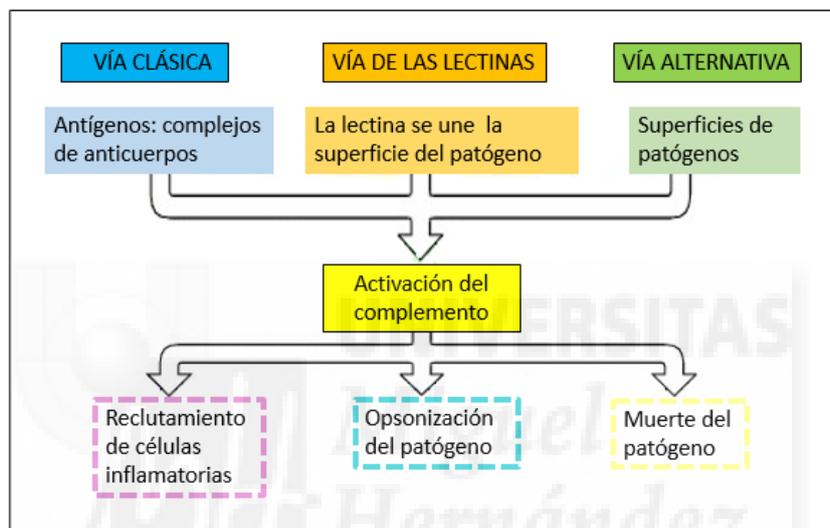


Figura 2- Resumen esquemático de la cascada del complemento⁷.

- **Receptores tipo Toll (TLR).** Forman uno de los grupos más importantes dentro de los PRR capaces de reconocer una amplia variedad de componentes microbianos. Son capaces de reconocer tanto ligandos extracelulares como intracelulares (RNA vírico o fragmentos de ADN bacteriano)².

Por tanto, las principales reacciones inmunitarias innatas son la respuesta inflamatoria aguda, donde se reclutan en el lugar de la infección neutrófilos y monocitos con la ayuda también del sistema del complemento, y los mecanismos de defensa antivíricos, con la ayuda del IFN tipo I y los linfocitos NK y de bacterias, tanto fagocitadas como intracelulares, mediado por macrófagos³.

a) Respuesta inflamatoria

Una vez que el agente patógeno consigue superar la primera línea de defensa de la inmunidad innata, se produce una serie compleja de acontecimientos conocida como reacción inflamatoria. La inflamación es una característica propia del cuerpo para defenderse contra diversos estímulos, ya sean de tipo exógenos o endógenos, capaces de generar una lesión del tejido⁹.

Para que ocurra la inflamación tienen lugar una serie de acontecimientos, siendo alguno de ellos:

- Reclutamiento de fagocitos en los lugares de infección y daño tisular.
- Captación intracelular de microbios y material muerto por medio de fagocitosis.
- Destrucción de las sustancias que producen el daño tisular³.

Empieza con la actuación de los macrófagos que, junto a mastocitos, células dendríticas y otras células producen mediadores de la inflamación, como son la histamina, las citocinas y las prostaglandinas. La liberación de estos mediadores, producen un aumento de permeabilidad en los vasos sanguíneos, permitiendo así la entrada de proteínas plasmáticas, como pueden ser las del sistema del complemento en los tejidos y promover de esta manera que los leucocitos viajen de la sangre al tejido (extravasación)^{2,3}, pasando estos por pasos de forma secuencial: adhesión, transmigración y quimiotaxis, teniendo lugar su activación, gracias a factores quimiotácticos, por la fagocitosis y/o por los complejos antígeno-anticuerpo⁹. Estos leucocitos fagocitan al agente patógeno destruyéndolo, eliminando las posibles células que hayan sido dañadas, promoviendo la inflamación y su posterior reparación³.

B. INMUNIDAD ADAPTATIVA

La inmunidad adaptativa posee una variabilidad casi ilimitada, altamente específica y evolutivamente más tardía¹⁰.

Los puntos característicos que lo diferencian de la inmunidad innata, como son:

- Especificidad antigénica.
- Diversidad.
- Memoria inmunitaria.
- Expansión clonal.

- Contracción y homeostasis.
- Reconocimiento de lo propio y lo extraño.
- Especialización.

Las principales células que se encuentran en el sistema inmune son linfocitos B, linfocitos T, células presentadores de antígenos (células dendríticas, macrófagos y células epiteliales) y células efectoras³.

La inmunidad adaptativa está formada a su vez por dos tipos de inmunidad:

- Inmunidad humoral, donde los anticuerpos producidos por los linfocitos B neutralizan y erradican tanto a los microbios extracelulares como a las toxinas.
- Inmunidad celular, en la que los linfocitos T tienen como misión principal erradicar las infecciones producidas por microbios intracelulares además de activar otras células como macrófagos y linfocitos B^{3,11}.

b) Inmunidad celular

La inmunidad celular es esencial para combatir infecciones producidas por patógenos intracelulares, como virus o bacterias y contra células tumorales.

- **Linfocitos T helper o CD4+**: Reconocen péptidos exógenos asociados al complejo principal de histocompatibilidad II (MHC II). Su principal función es secretar citocinas y cooperar con la activación de otras células.

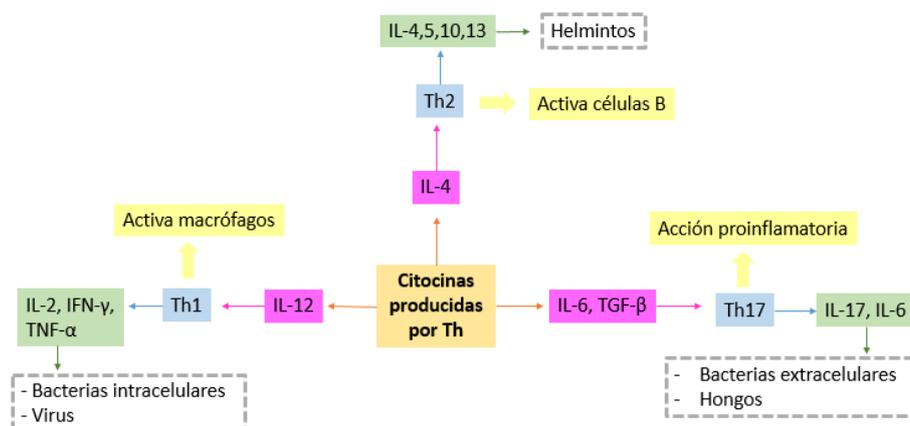


Figura 3 - Diferenciación de los diferentes tipos de Th¹².

- **Linfocitos T citotóxicos o CD8+**: Estos linfocitos reconocen péptidos extraños procedentes del citosol presentados por el complejo principal de

histocompatibilidad I (MHC I). Su función principal es acabar con células infectadas por virus o bien con células tumorales.

- **Linfocitos T reguladores (CD4+CD25+):** Inhiben o activan las funciones de otras células, mediante la secreción de citocinas inhibitorias como son la IL-10 y el TGF- β ¹³. Se cree que intervienen en el desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, el rechazo a los injertos, y en procesos alérgicos o del asma¹⁴.

Los linfocitos T son capaces de reconocer el antígeno procesado cuando está unido al complejo principal de histocompatibilidad (MHC)². Existen dos tipos y se expresan en distintas células (tabla 2):

MHC I	MHC II
Todas las células nucleadas excepto hematíes.	Linfocitos Macrófagos Células dendríticas Células epiteliales

Tabla 2 - Expresión de moléculas de MHC I y II en distintas células¹⁵.

Estas células que presentan MHC son las llamadas células presentadoras de antígenos (CPA)¹⁵.

c) Inmunidad humoral

Este tipo de inmunidad es el principal mecanismo de defensa para combatir infecciones producidas por microbios extracelulares, microbios con una rica capa de polisacáridos y lípidos, además de infecciones producidas por toxinas³ mediante la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B una vez son activados por los linfocitos Th y transformados en células plasmáticas⁵.

Los linfocitos B, al igual que los T, expresan receptores de unión al antígeno con regiones altamente variables y restringidas clonalmente, es decir que cada clon expresa un tipo de inmunoglobulina, ya sea IgM, IgD, IgA, IgE o IgG. Este receptor, llamado BCR, está formado por una IgM o IgD, siendo los primeros en secretarse cuando ocurre una infección con ayuda de los linfocitos Th³.

Las funciones de los anticuerpos son las siguientes (tabla 3):

Inmunoglobulina	Funciones
IgA	Inmunidad en mucosas
IgD	Receptor para el antígeno del linfocito virgen
IgE	Activación del mastocito y defensa frente a helmintos
IgG. Se producen en la respuesta inmune secundaria	Oponización, activación del complemento, citotoxicidad celular, inmunidad neonatal, inhibición por retroalimentación de linfocitos B
IgM. Se producen en la respuesta inmune primaria	Receptor para el antígeno de linfocitos B vírgenes y activación del complemento

Tabla 3- Principales funciones de las inmunoglobulinas³.

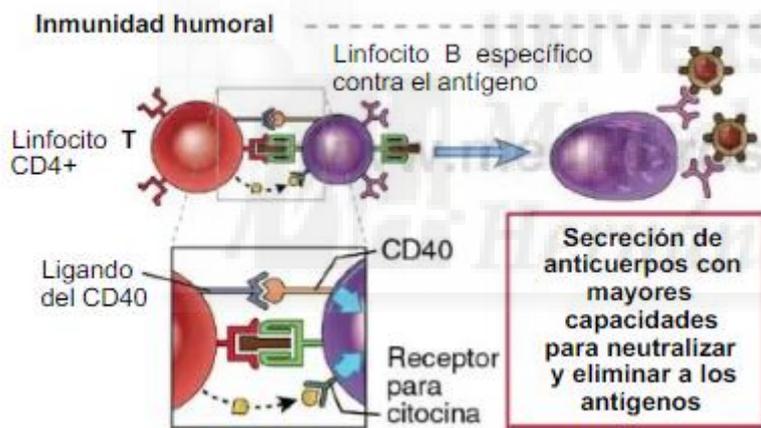


Figura 4-Inmunidad humoral. Activación de linfocitos B³.

2.3 INMUNOVIGILANCIA

El sistema inmune, además de proteger al organismo frente a agentes externos, también debe ser capaz de no atacar a lo suyo propio cuando sufre alguna alteración. El concepto de aceptar a lo propio como “sano” y al mismo tiempo reconocer y atacar a lo “extraño” es lo que se conoce como tolerancia inmunológica

Esta tolerancia puede fallar dando lugar a enfermedades autoinmunes.

Las causas de este tipo de enfermedades no se conocen del todo, pero se sabe que tanto factores ambientales como genéticos están relacionados con su desarrollo, además de factores hormonales¹⁶. Algún tipo de cambio en los alelos del MHC se ha relacionado con ser más susceptible a sufrir este tipo de trastorno (tabla 4):

Enfermedad	Alelo del CPH	Riesgo relativo
Espondilitis anquilosante	HLA-B27	90
Artritis reumatoide	HLA-DRB1 *01/*04/*10	4-12
Diabetes mellitus de tipo 1	HLA-DRB1 *0301/0401	35
Pénfigo vulgar	HLA-DR4	14

Tabla 4 - Asociación de enfermedades autoinmunitarias al alelo del locus del complejo principal de histocompatibilidad (MHC)³.

2.4 ARTRITIS REUMATOIDE (AR)

La AR tiene una tasa de prevalencia de un 1% aproximadamente en todo el mundo y una incidencia del 0,03% afectando más a mujeres que a hombres (3:1) pudiendo desarrollarse a cualquier edad, pero es más común en la mediana edad (40-60 años).

Es una enfermedad inflamatoria, crónica y sistémica, es decir, se puede ver afectado más de un órgano o un sistema de órganos¹⁷ siendo el blanco de esta enfermedad la membrana sinovial de las articulaciones con una destrucción progresiva del cartílago articular y hueso subyacente, con alteraciones estructurales, dolor y la consiguiente limitación de la articulación.

El desarrollo de esta enfermedad se asocia, tanto con factores ambientales, como con factores hormonales y genéticos, en concreto ciertos genes del MHC-II o mutaciones en genes específicos como el gen HIP-1.

El diagnóstico y tratamiento precoz en este tipo de patologías es muy importantes ya que, sin él, un 20-30% de las personas que padecen AR pueden llegar a tener una discapacidad permanente a los 3 años de ser diagnosticada¹⁸.

Los tratamientos de esta enfermedad se centran en:

- Aliviar el dolor.
- Controlar e intentar reducir la inflamación.

- Retardar, prevenir o remitir el daño articular característico de la AR.
- Mejorar las funciones cotidianas y la calidad de vida del paciente.

En la AR se emplean tres grandes familias de fármacos:

a) **AINES:** Fármacos antiinflamatorios no esteroideos. Este tipo de fármacos son utilizados como una terapia simple en el comienzo de la AR, ya que consiguen aliviar el dolor y la inflamación. No consiguen retrasar la enfermedad, por lo que deben administrarse junto a otro tipo de fármacos que si consigan retrasarla.

Corticoides: Son los inhibidores más potentes de la respuesta inflamatoria a corto plazo¹⁹. Deben administrarse junto a FARME (fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad) y tener cuidado con su administración, ya que los efectos adversos pueden superar el beneficio.

b) **FARME:** Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad. Esta familia de fármacos si consigue controlar la patología y disminuir o prevenir la discapacidad que ocasiona, es por esta razón, que deben administrarse de forma conjunta con AINES o corticoides. Encontramos varios tipos (ver tabla 5):

- Sintéticos convencionales: El MTX es el tratamiento estándar utilizado, tanto en monoterapia como en terapias combinadas con otros FARME sintéticos como con agentes biológicos, según circunstancias del paciente.

- Biológicos: Este tipo de terapias van dirigidas contra citocinas específicas implicadas en la respuesta inflamatoria y contra la actividad natural de linfocitos T y B. Son capaces de conseguir retardar la progresión del daño articular en AR resistente a tratamiento convencional.

- Sintético dirigidos. Se encuentran los inhibidores de janus quinasas (JAK) principalmente. No todos los pacientes responden bien al tratamiento con FARME convencionales o biológicos, ya que por ejemplo se estima que tan solo un 20-50% responden bien al tratamiento con inhibidores de TNF a los 6 meses de tratamiento, y que solo el 5-10% de los pacientes con AR obtienen una remisión completa y duradera en el tiempo²⁰, por lo que se han sintetizado unos pequeños compuestos

moleculares que inhiben la transducción de señales intracelulares de los receptores de citocinas. La familia de las janus quinasas está formada por: JAK1, JAK2, JAK3 y JYK2. Tofacitinib ha sido el primer fármaco oral utilizado en la AR capaz de inhibir dicha enzima, utilizado en monoterapia o en combinación con el MTX cuando éste falla²¹.

- Biosimilares

Grupo	Fármaco
Corticosteroides	Metilprednisona, prednisona, prednisolona
FARME sintéticos convencional	Metotrexato, sulfasalazina, leflunomida, hidroxicloroquina, sales de oro
FARME biológicos	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Antagonistas del TNF</u>: Adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab: - <u>Anticuerpo monoclonal contra las células CD20+</u>, induciendo el agotamiento transitorio de las células B: Rituximab - <u>Bloqueante de la coestimulación del linfocito T</u>: Abatacept - <u>Anticuerpo monoclonal que antagoniza a la IL-6</u>: Tocilizumab - <u>Antagonista del receptor de IL-1</u>: Anakinra
FARME sintético dirigido	<ul style="list-style-type: none"> - <u>Inhibidor JAK-1 y JAK-3</u>: Tofacitinib - <u>Inhibidor JAK-1 y JAK-2</u>: Baricitinib - <u>Inhiben JAK-1</u>: Filgotinib, ABT-494 - <u>Anticuerpo monoclonal dirigido contra la cadena-α del GM-CSF</u>: Mavrilimumab. - <u>Anticuerpos de alta afinidad contra el receptor de IL6</u>: sarilumab, sirukumab, clazakizumab, olokizumab, ALX 0061
Biosimilares	Adalimumab atto, adalimumab-adbm, inflixumab-dyyb, infliximab-abda, etanercept-szsz

Tabla 5- Terapéutica de la AR²⁰.

A continuación, el algoritmo que se sigue en el tratamiento de la AR:

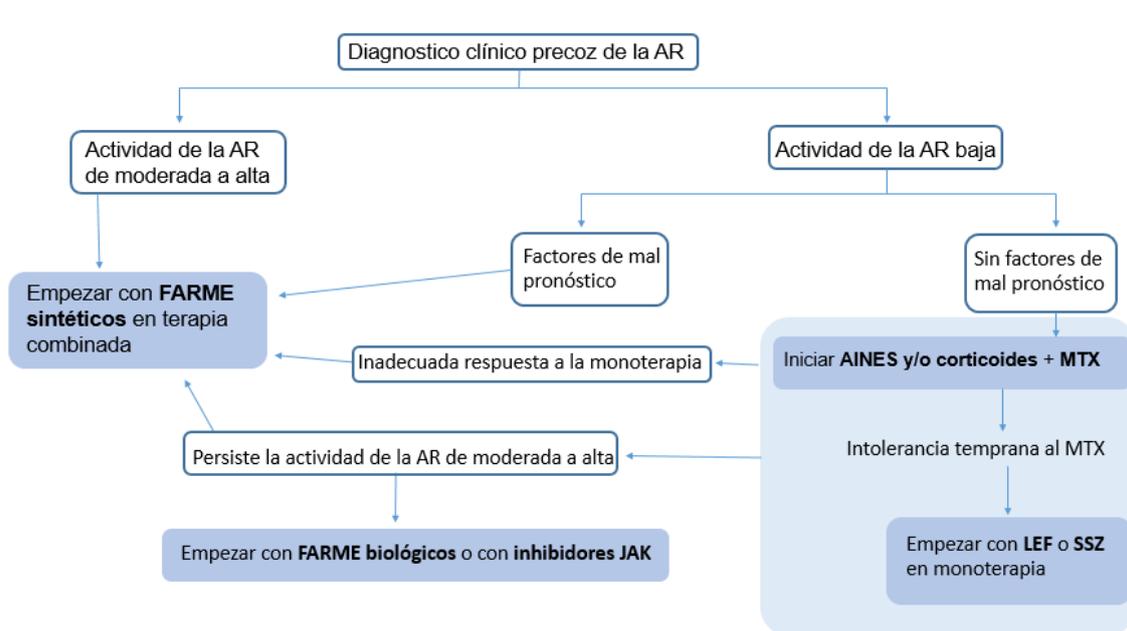


Figura 5- Algoritmo resumido con las recomendaciones a seguir en pacientes con AR. LEF; leflunomida; MTX: metotrexato; SSZ, sulfasalazina²².

3. OBJETIVOS

Los objetivos que he marcado para llevar a cabo en la realización del presente trabajo de fin de Grado son:

- ✚ Evaluar el papel del sistema inmune en el desarrollo de la AR.
- ✚ Investigar sobre nuevas terapias para el tratamiento de la AR.
- ✚ Valorar farmacovigilancia de las nuevas terapias para AR.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar el presente trabajo se han realizado varias búsquedas en distintas bases de datos, con la finalidad de abordar los objetivos presentados en el anterior punto.

- Science Direct. Se ha utilizado como palabras clave “fibroblastos sinoviales” buscando sólo artículos de revisión. Se han obtenido 24 artículos, de los cuales se han elegido 3 por su relación con el tema.
- Revista de Reumatología clínica. Aquí se han hecho dos búsquedas:

- La primera ha sido utilizando las palabras clave: “artritis reumatoide, citocinas, interleucinas”. Se han aplicado filtros para buscar artículos de los últimos 10 años y que estuviera el texto completo. Se han obtenido 27 resultados, eligiendo uno de ellos por su interés directo con el tema.
- La segunda ha sido con las palabras clave: “artritis reumatoide, osteoclastos y osteoimmunología”. No se ha aplicado ningún filtro y se han hallado 2 artículos, de los cuales se elige uno.

➤ Pubmed

❖ Se han utilizado las palabras clave: “arthritis reumatoid”, “B-lymphocytes”, “autoantibodies” y “rheumatoid factor” buscando solo revisiones y artículos que se centren en humanos. La ecuación es: (((“Arthritis, Rheumatoid”[Mesh]) AND “B-Lymphocytes”[Mesh]) AND “Autoantibodies”[Mesh]) AND “Rheumatoid Factor”[Mesh] Filters: Review; Humans. Sale un total de 39 artículos, de los cuales muchos se han descartado por su antigüedad, quedándonos con 3 artículos.

❖ Se han utilizado las palabras clave: “arthritis, rheumatoid” con el calificador “drug therapy”, “tofacitinib”, “methotrexate” y “antirheumatic agents” con el calificador “administration and dosage” (((“Arthritis, Rheumatoid/drug therapy”[Mesh]) AND “tofacitinib” [Supplementary Concept]) AND “Methotrexate”[Mesh]) AND (“Antirheumatic Agents/administration and dosage”[Mesh]) Filters: Clinical Trial; Review; published in the last 10 years; Humans. 16 artículos

➤ Google académico. Se ha buscado seguridad de tofacitinib en AR. Se han seleccionado dos artículos.

5. RESULTADOS

5.1. Patogenia de la artritis reumatoide

La artritis reumatoide es una patología que se caracteriza por la inflamación de la membrana sinovial y la destrucción del cartílago de las articulaciones de forma gradual, dañando al hueso subyacente, provocando dolor y una limitación de la

articulación dañada. Las modificaciones a nivel morfológico más evidentes son la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que se conoce como angiogénesis, y el incremento de las células del líquido sinovial, dando lugar a la hiperplasia sinovial²³.

Esta enfermedad autoinmune comienza con la infiltración de varios tipos celulares como consecuencia de cambios en la señalización de citocinas y quimiocinas. Los principales tipos celulares que se infiltran en la membrana sinovial son linfocitos B y T, junto a macrófagos y células endoteliales, dando lugar a una hipertrofia de la misma, implicando tanto procesos humorales como celulares. Los linfocitos T ocupan el 50% de las células que se encuentran en la membrana sinovial, y cumplen un papel fundamental en cuanto a proliferación de fibroblastos y células endoteliales, reclutamiento de otros tipos de células proinflamatorias, como macrófagos, células B y secreción de citocinas²⁴.

Los genes DRB1 están relacionados con la susceptibilidad heredada de la AR. Estos genes codifican HLA-DR4 y HLA-DR1. Estas dos moléculas son tipos de MHC-II, molécula por la cual las CPA presentan péptidos procesados de antígenos a los linfocitos Th²⁵. Esta presentación antigénica hace que se diferencie el linfocito Th a Th1, Th2 o Th17 según el tipo de citocina presente.

A día de hoy se sabe que los Th17 secretan una citocina pro-inflamatoria encargada de aportar la cronicidad a la AR, ya que está presente en todas las etapas de la misma, siendo esta citocina la IL-17. Existen varios tipos de IL-17, como la IL-17A (principalmente) o la IL-17F. La IL-17A tiene un papel crucial en la activación de los osteoclastos, que son un tipo de células que tienen como función degradar o reabsorber hueso. El proceso de osteoclastogénesis es el proceso por el que se induce y maduran los osteoclastos (OC). Empieza con la intervención de M-CSF, liberada por los Th1, junto a la expresión de RANKL en su membrana. De forma paralela, el pre-osteoclasto expresa el receptor RANK en su superficie por acción de la IL-17. La interacción RANKL-RANK permite la maduración del OC. Esta maduración del OC también puede darse por otra vía a través de fibroblastos sinoviales por medio de RANKL solubles. Los fibroblastos sinoviales secretan una proteína llamada DKK1, que impide la diferenciación y maduración de los osteoblastos, dando así a los osteoclastos la opción de hiperactivarse (figura 6)²⁶. Una vez el OC se convierte en un OC

maduro activado gracias a un factor llamado TRAF6 y varias cascadas paralelas de señalización, culminando su acción con la activación de NF- κ B, fosfolipasa C y NFATc1²⁷.

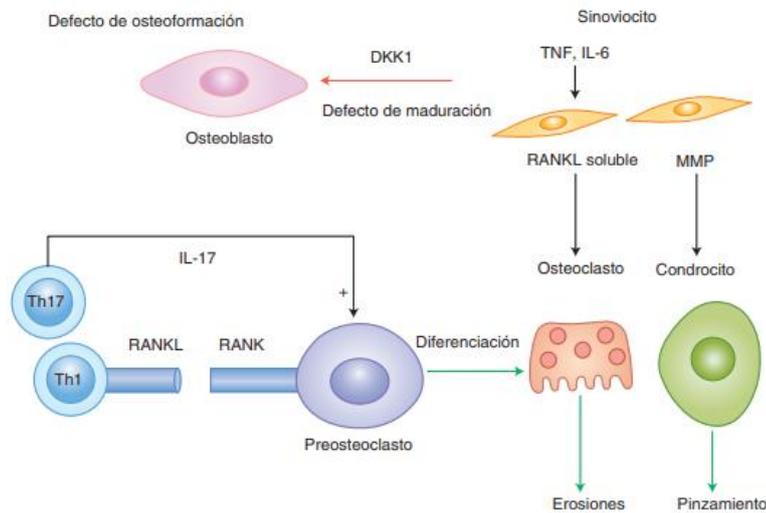


Figura 6-Diferenciación y la activación de los osteoclastos²⁶.

Este proceso de osteoclastogénesis (figura 7) se puede activar también por distintos tipos de celulares y de manera indirecta o directa. Los principales tipos son: TNF- α , TGF- β , IL-1, IL-6, IL-15, IL-17A, IL-17F, IL-23 e IL-32. Algunas de ellas además tienen efecto inflamatorio, principalmente el TNF- α y la IL-17A^{27,28}.

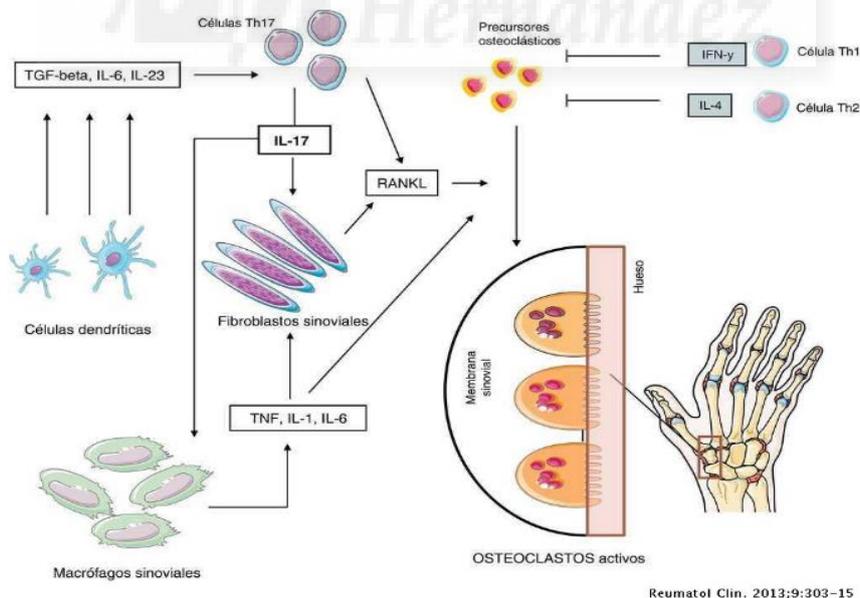


Figura 7- Proceso de osteoclastogénesis²⁷.

Además, el TNF- α , junto a la IL-1 y la IL-6, que son citocinas liberadas por macrófagos, va a estimular a los fibroblastos sinoviales, junto a muchos otros factores, como el propio ambiente de hipoxia que se forma o la activación de los

receptores tipo Toll. No se conoce muy bien la razón por la cual los fibroblastos adquieren un fenotipo pseudo-maligno durante la AR, pero se han realizado estudios que llevan a pensar que esta alteración fenotípica puede ser por mutaciones en ciertos genes (como es el gen HIP-1) o por modificaciones epigenéticas. Los fibroblastos alterados tienen un papel crucial en la destrucción de hueso y cartílago. Actúan de forma indirecta sobre el hueso, participando en el proceso de osteoclastogénesis, y de forma directa degradando la matriz del cartílago por medio de proteasas MMPs, especialmente los tipos MMP-1, MMP-3 Y MMP-13, catepsinas y agrecanasas²³, tal como se muestra en la figura 8:

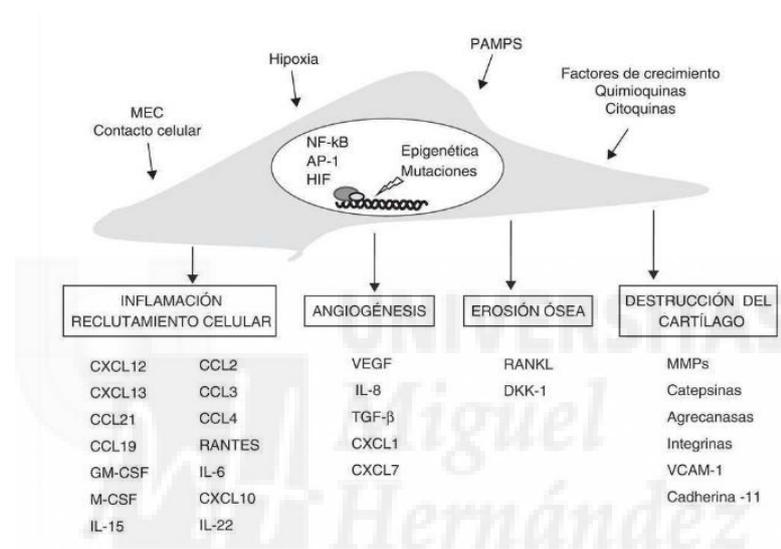


Figura 8- Participación de los fibroblastos sinoviales. Estímulos y cambios intracelulares modificadores del fenotipo de los FS y sus mecanismos efectores en la artritis reumatoide²³.

Existen también tipos de citocinas que se ha descubierto relativamente hace poco que tienen una importancia en la patogenia de la AR que están relacionadas directamente con otras citocinas, tanto antiinflamatorias como proinflamatorias, como el TNF- α y la IL-1. Estas citocinas se muestran en la tabla 6:

Citocina	Célula productora	Funciones
<i>Familia IL-1</i>		
IL-18	Macrófagos	Induce secreción IFN- γ
<i>Familia IL-12</i>		
IL-23	Macrófagos, CD	Estimula producción de IL-1 y TNF- α , regula MMP9, expansión y supervivencia de Th17. Estimulación osteoclástica indirecta.

IL-27	Macrófagos, CD	Función dual según el microambiente de citocinas existente: Aumenta la patología autoinmunitaria, suprime la actividad patogénica Th17, estimula la proliferación dependiente de STAT3
IL-35	Macrófagos, CD	Suprime la diferenciación Th17, proliferación de células T CD4+ efectoras.
<i>Familia IL-17</i>		
IL-21	Th17, NKT	Diferenciación del linfocito B, activación de linfocito T y células NK. Activación osteoclástica indirecta.

Tabla 6- Nuevas citocinas relevantes en la patogenia de la AR^{27,28}.

Citocinas como la IL-18 o el eje IL-23/IL-17 están abriendo debates interesantes para conocer aún más en profundidad los procesos autoinmunitarios y estrategias terapéuticas que permitirían un tratamiento personalizado según el paciente, ya que por ejemplo la IL-18 se podría utilizar como un marcador predictivo en algunas comorbilidades de la AR, como la afectación cardiovascular²⁸.

Pero los Th, osteoclastos y los fibroblastos no son los únicos que tienen un papel importante en esta enfermedad, ya que recientemente se ha descubierto que las células B cumplen un papel crucial en la regulación de la AR mediante la producción de autoanticuerpos como el factor reumatoide (FR) o los anticuerpos antipeptidos citrulinados (ACPA). Actualmente no se conoce con exactitud el antígeno que desencadena la enfermedad, pero la alta especificidad de los ACPA para la AR sugiere que uno o varios péptidos antigénicos citrulinados es lo que desencadena esta patología autoinmune. Es necesario añadir que se estudió otro autoanticuerpo producido por los linfocitos B contra la glucosa-6-fosfato isomerasa (GPI), ya que fue capaz de inducir AR en ratones sanos. Se hizo un estudio en pacientes con AR y salió que un 64% dio positivo en estos anticuerpos anti-GPI, especialmente en pacientes con manifestaciones extra-articulares. Sin embargo, estudios más recientes han detectado porcentajes mucho más bajos, y se ha visto que estos autoanticuerpos también aparecen en diferentes enfermedades articulares inflamatorias, en cáncer y en procesos autoinmunitarios.

La citrulinación es una modificación de las proteínas que se produce después de la transducción mediada por una enzima, llamada peptidilarginina desiminasa. Esta citrulinación se puede ver favorecida por diversos factores ambientales, como puede ser el tabaco o el sufrir cierto tipo de infecciones. Es el reconocimiento de estos péptidos antigénicos lo que desencadena la respuesta inflamatoria exagerada que caracteriza a la AR. Otra característica típica de la enfermedad es la formación de *pannus*, que es la consecuencia de la proliferación de tejido sinovial²⁴.

El factor reumatoide es un autoanticuerpo de tipo IgM que se produce contra determinantes antigénicos del fragmento Fc de la IgG. El 80% de los pacientes con AR presenta células B en la membrana sinovial con capacidad de producir el FR, pudiendo alargar este la supervivencia de las células B y por tanto agravar la respuesta inflamatoria y la erosión ósea, ya que una AR “seropositiva” se relaciona con una enfermedad más violenta, con mayor posibilidad de aparición de manifestaciones fuera de las articulaciones y una mayor mortalidad y morbilidad²⁹. Pero este FR no es del todo específico de la AR, ya que también aparece en otras enfermedades autoinmunes e infecciones a nivel sistémico, incluso hasta puede aparecer en sujetos sanos, aunque en un bajo porcentaje. El FR en la AR no es igual que el FR en los sujetos sanos que lo tienen, ya que en la enfermedad este autoanticuerpo sufre una reordenación genética junto a un cambio de isotipo, debido a la maduración de la afinidad y la hipermutación somática que sufre³⁰.

En cuanto a la regulación de la supervivencia y diferenciación del linfocito B encontramos dos citocinas, que se expresan en células como linfocitos T, CD o macrófagos:

- BLYS o BAFF: factor estimulador del linfocito B.
- APRIL: ligando inductor de la proliferación.

Se ha descubierto que bloquear el factor estimulador de linfocitos B mejora la artritis de manera experimental, ya que bloquear el linfocito B conlleva suprimir la diferenciación de Th17. Existen ensayos clínicos en fase III que intentan demostrar la efectividad de bloquear estas dos citocinas para una mejora de la AR²⁸.

Por tanto, a día de hoy se sabe que los linfocitos B no sólo tienen la función de secretar autoanticuerpos en esta patología, sino también secretar cierto tipo de citocinas proinflamatorias, como el TNF- α , la IL-6 o la IL-10 y ser CPA para los linfocitos T a través del HLA-DR4. Es decir, los linfocitos B son células que contribuyen a la patogenicidad de la enfermedad y a la remodelación ósea, ya que también son una vía de activación del RANKL²⁴. En la figura 10 y 11 se muestra el papel que cumplen en la patogenicidad de la AR y qué relación tienen con los OC.

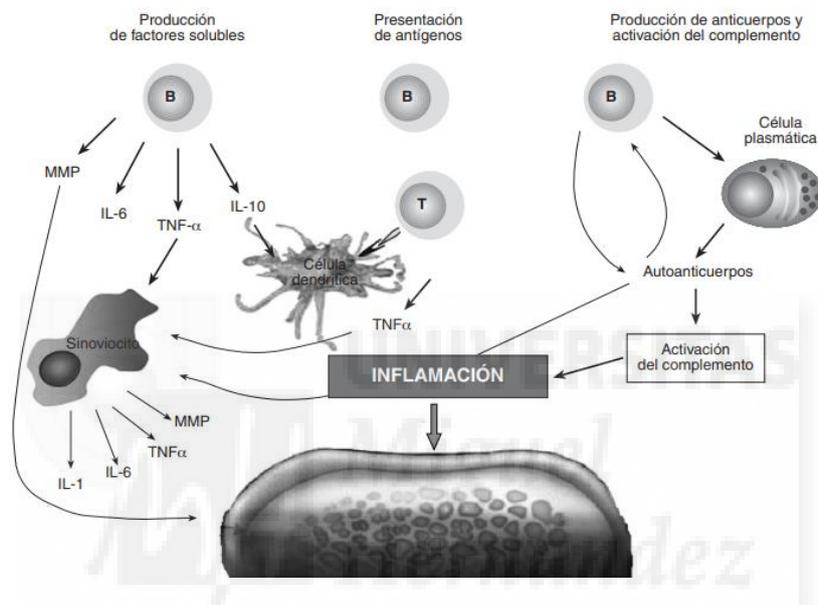


Figura 10- Papel de las células B en la AR²⁴.

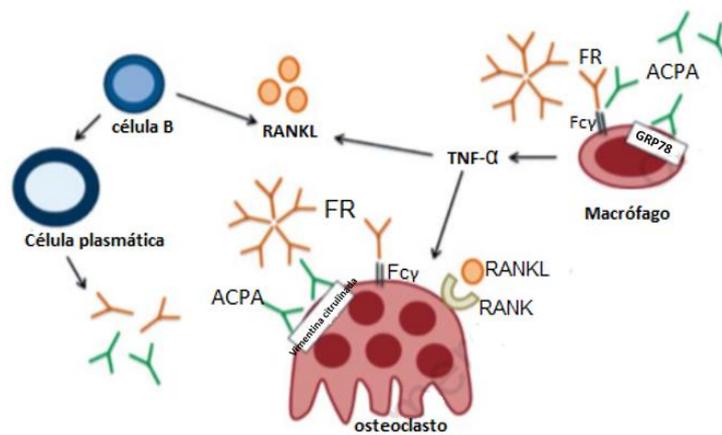


Figura 11- Relación entre las células B y los OC²⁶.

5.2. Tratamiento de la artritis reumatoide

Para el tratamiento de la AR existe un amplio abanico de posibilidades. Las recomendaciones son utilizar en primer lugar un FARME sintético convencional. Dentro de los FARME convencionales en monoterapia o combinados, el medicamento de elección sigue siendo el metotrexato (MTX), pero puede ser que se obtenga una respuesta inadecuada a este fármaco o intolerancia. Cuando esto ocurre se pueden utilizar otros FARME, en este caso uno biológico o uno sintético dirigido. Este cambio está aprobado por “La liga europea contra el reumatismo” (*European League Against Rheumatism, EULAR*) y por “El colegio americano de reumatología” (*American College of Rheumatology, ACR*). En los últimos años se ha conseguido amplificar aún más dicho abanico, introduciendo nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a inhibir de manera mucho más específica diferentes vías de señalización, como es el caso de la inhibición de la vía JAK-STAT, ya que tan solo un 20-30% de la población global consigue una mejora mantenida con los FARME biológicos, es decir, siguen teniendo una AR activa³¹. Existe una gran evidencia que sugiere que el tratamiento de forma concomitante de un biológico, como el tofacitinib, junto a MTX, podría conseguir alcanzar los objetivos propuestos del tratamiento de la AR. No obstante, no se sabe con total seguridad si hay una dosis mínima o máxima de MTX que pueda alterar el curso de la enfermedad al administrarse junto a un biológico³².

Tofacitinib fue el primer inhibidor oral de la enzima JAK para el tratamiento de la AR activa de moderada a grave en pacientes adultos que han respondido de manera inadecuada o que son intolerantes, a uno o más FARME. Inhibe de manera selectiva JAK-1 y JAK-3, bloqueando de esta manera la señalización intracelular, reduciendo la producción de citocinas proinflamatorias, que modulan la respuesta inmune activando linfocitos, macrófagos, etc., dando lugar a la fisiopatología de la AR³³.

La eficacia y seguridad de tofacitinib en dosis de 5 y 10 mg dos veces al día, con uso en monoterapia o en combinación con un FARME sintético convencional, se han demostrado en ensayos clínicos tanto de fase II como de fase III, además de estudios de extensión a largo plazo³².

DISEÑO DEL ESTUDIO, PACIENTES Y CATEGORÍAS DE DOSIS DE MTX

En este ensayo clínico se quiso investigar si existía una diferencia en el beneficio de tofacitinib cuando se administra en diferentes rangos de dosis con MTX oral, es decir, si la eficiencia del tofacitinib, independiendo de la dosis (5 o 10mg dos veces al día) se veía afectada por las dosis administradas de MTX de manera concomitante. El estudio recibió el nombre de ORAL Scan y fue un ensayo clínico aleatorizado 4:4:1:1 de fase III, doble ciego, de grupo paralelo y controlado con placebo. En todo momento recibieron dosis de MTX de base. Es un estudio multicéntrico, ya que se hizo en 111 centros en el norte de América, Sudamérica, Europa, Asia y Australia³².

Participaron 797 pacientes entre marzo de 2009 y febrero de 2012.

El reparto fue de los grupos de tofacitinib y las categorías de dosis de MTX fue el siguiente:

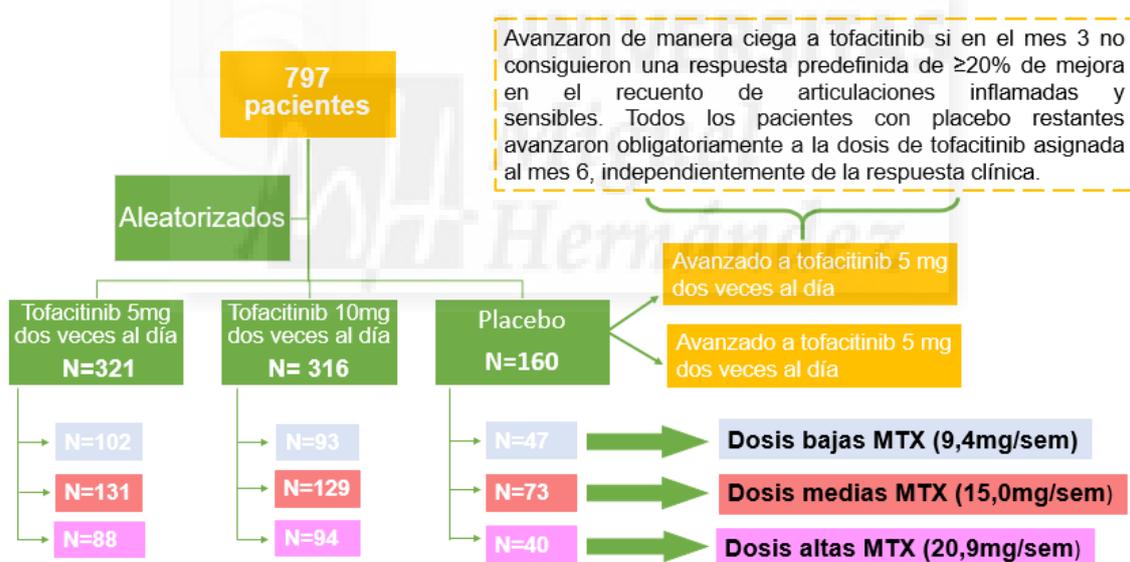


Figura 12- Asignación de pacientes en cada categoría con dosis de MTX. N: nº pacientes³².

Los criterios de inclusión para el estudio fueron los siguientes:

- >18 años de edad con AR activa basándose en los criterios del ACR de 1987. Tener AR activa diagnosticada incluye tener ≥ 6 articulaciones sensibles (recuento de 68 articulaciones) y ≥ 6 articulaciones inflamadas (recuento de 66 articulaciones).
- ESR >28mm/h (método Westerngren).

- Proteína C-reactiva >7mg/h.
- Erosiones articulares diferentes en la zona anteroposterior de la mano y radiografías de la muñeca y zona anteroposterior del pie o, si la evidencia de erosiones articulares radiográficas no estaba disponible, tener positividad para IgM del FR o ACPA. Se requerían dosis estables de metrotexato (15-25mg/sem durante 6 semanas); se permitieron dosis estables <15mg por temas de seguridad. También se permitieron dosis estables de corticoide a dosis bajas (≤ 10 mg de prednisona o equivalente) y AINES. El uso previo de FARME biológico o no biológico fue permitido.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron:

- Hemoglobina <9mg/dl, hematocrito <30%, recuento de glóbulos blancos < 3×10^9 /L, recuento absoluto de neutrófilos < 1.2×10^9 /L o recuento de plaquetas < 100×10^9 /L.
- Tasa de filtración glomerular estimada ≤ 40 ml/min (según Cockcroft-Gault).
- Niveles de aspartato aminotransferasa (AST) o alanina aminotransferasa (ALT) >1.5 en el límite superior de la normalidad.
- Infección reciente, actual o crónica incluyendo hepatitis B o C o virus de la inmunodeficiencia humana.
- Evidencia de activa, latente o inadecuadamente tratada infección por *Mycobacterium tuberculosis*.
- Historia de trastorno linfoproliferativo con antecedentes de malignidad, excepto cáncer de piel de células escamosas/basales no metastásico o carcinoma cervical *in situ* adecuadamente tratado³⁴.

	Low MTX (≤ 12.5 mg/week) (N = 242)			Moderate MTX (>12.5 to <17.5 mg/week) (N = 333)			High MTX (≥ 17.5 mg/week) (N = 222)		
	Placebo (n = 47)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 102)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 93)	Placebo (n = 73)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 131)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 129)	Placebo (n = 40)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 88)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 94)
Mean weekly dose of MTX, mg	9.1	9.6	9.4	15.0	15.0	15.0	21.2	21.0	20.6
Caucasian, %	42.6	33.3	26.9	42.5	50.4	49.6	52.5	59.1	58.5
Female, %	80.9	84.3	91.4	94.5	89.3	86.8	75.0	75.0	79.8
Mean age (SD), years	55.1 (11.8)	53.3 (12.1)	52.7 (11.2)	51.6 (11.0)	53.7 (11.4)	51.8 (11.1)	51.6 (12.3)	54.1 (11.3)	51.5 (12.2)
Mean duration of RA (SD), years	9.7 (7.4)	9.5 (8.4)	8.4 (8.2)	10.0 (10.7)	8.9 (7.8)	9.3 (8.3)	8.5 (8.1)	8.2 (6.9)	9.2 (8.5)
Mean BMI (SD), kg/m ²	24.5 (6.6)	24.3 (5.3)	23.9 (4.9)	26.1 (6.1)	26.4 (5.7)	26.2 (6.4)	28.6 (6.2)	29.2 (8.1)	27.3 (6.0)
Concomitant GC use, %	51.1	70.6	67.7	68.5	69.5	65.9	80.0	76.1	74.5
Prior TNFi therapy, %	21.3	22.5	17.2	5.5	18.3	17.8	2.5	17.0	11.7
Prior non-TNFi therapy, %	4.3	4.9	4.3	4.1	4.6	3.9	0.0	5.7	6.4
LSM mTSS (SE)	37.1 (8.2)	42.7 (5.4)	38.5 (5.7)	36.4 (5.7)	27.9 (4.2)	35.2 (4.3)	30.4 (7.9)	25.7 (5.4)	40.7 (5.2)
Mean swollen joint count (SD)	14.0 (9.1)	13.8 (6.8)	13.4 (5.7)	12.4 (6.4)	13.9 (8.6)	14.4 (8.0)	17.6 (9.7)	14.8 (9.1)	15.6 (8.8)
Mean tender joint count (SD)	20.0 (11.8)	21.3 (12.3)	19.9 (11.8)	22.1 (12.3)	24.6 (13.8)	24.2 (14.9)	27.8 (14.9)	26.8 (15.7)	24.3 (16.0)
Mean HAQ-DI (SD)	1.38 (0.69)	1.38 (0.71)	1.45 (0.57)	1.33 (0.66)	1.41 (0.69)	1.36 (0.66)	1.22 (0.71)	1.45 (0.64)	1.39 (0.75)
Mean DAS28-4(ESR) (SD)	6.3 (1.0)	6.2 (0.9)	6.3 (0.8)	6.2 (1.0)	6.5 (0.9)	6.2 (0.9)	6.5 (1.1)	6.3 (1.1)	6.2 (1.2)
Mean CDAI (SD)	32.6 (11.5)	33.3 (10.9)	33.9 (10.4)	32.8 (11.7)	36.5 (11.6)	34.8 (12.0)	38.8 (14.0)	36.6 (12.3)	36.0 (13.8)

Tabla 7- Datos demográficos de los pacientes y características basales. BID: dos veces al día; BMI: índice de masa corporal; CDAI: Índice de actividad de la enfermedad clínica; DAS28-4 (ESR): Puntaje de la actividad de la enfermedad en 28 articulaciones según la velocidad de sedimentación globular; GC: Glucocorticoides; HAQ-DI: Cuestionado de Salud sobre la evaluación del Índice de Discapacidad; LSM: promedio de mínimos cuadrados; mTSS: puntaje total modificado de Van der Heijde; MTX: Metotrexato; AR: artritis reumatoide; SD: desviación estándar; SE: Error estándar; iTNF: inhibidor del factor de necrosis tumoral³².

Los datos demográficos iniciales y las características de la enfermedad fueron casi idénticas en todas las categorías de dosis de MTX. El % de caucásicos, el índice de masa corporal, el uso concomitante con glucocorticoides, la media de recuento de articulaciones inflamadas y sensibles, y las puntuaciones del índice de actividad de la enfermedad clínica tendieron a ser más altas en los pacientes que recibían dosis altas de MTX, y el porcentaje de pacientes con terapia previa de inhibidores de TNF tendió a ser más alto en la categoría de bajas dosis de MTX.

PARÁMETROS PARA EVALUAR LA EFICACIA.

Para determinar la mejora de los signos y síntomas de la enfermedad se hizo una evaluación, utilizando parámetros como ACR20/50/70, CDAI, DAS28-(ESR), HAQ-DI, entre otros. Estos parámetros miden de una forma u otra el grado de enfermedad del paciente, existiendo calculadores especiales para su cálculo:

- ACR20/50/70 (a los 3 y 6 meses). Este parámetro define la mejoría del paciente midiendo el % de mejoría (mejoría del 20/50/70%) en el número de articulaciones sensibles e inflamadas, y un 20/50/70% de mejoría en al menos tres de las siguientes variables: dolor, valoración del paciente y del médico, capacidad funcional y un reactante de fase.

- El cambio de mínimos cuadrados (LSM) desde el inicio en el CDAI y el % de pacientes que logran (a los 3 y 6 meses). El CDAI mide la actividad de la enfermedad evaluando medidas clínicas. Tiene en cuenta 28 articulaciones y una escala visual análoga de 0-10 para tener una valoración global, tanto del paciente como del médico, de la actividad de la enfermedad.
 - Remisión de la enfermedad CDAI ≤ 2.8
 - Actividad baja de la enfermedad CDAI > 2.8 hasta ≤ 10 .
 - Actividad moderada de la enfermedad CDAI > 10 hasta ≤ 22 .
 - Actividad alta de la enfermedad CDAI > 22 .
- El LSM desde el inicio de DAS28-4(ESR) se evaluó en el mes 6. Es un índice que se utiliza para medir o valorar la actividad de la enfermedad. Es un cálculo simplificado donde se tiene también en cuenta un total de 28 articulaciones, tanto sensibles como inflamadas, y la velocidad de sedimentación globular (ESR), medida en mm/h. Por tanto, aquí se evalúan medidas clínicas y de laboratorio. Los rangos de puntuación son:
 - Remisión DAS28 < 2.6
 - Actividad baja de la enfermedad DAS28 entre 2.6 hasta ≤ 3.2 .
 - Actividad moderada de la enfermedad DAS28 entre 3.2 hasta ≤ 5.1
 - Actividad alta de la enfermedad DAS28 > 5.1

El estado funcional se evaluó mediante:

- El LSM desde el inicio de HAQ-DI (incluyendo el % de pacientes que tuvieron HAQ-DI < 0.5), al mes 3 y 6. El HAQ-DI es una versión abreviada del HAQ, que no es más que una manera de valorar la enfermedad con un cuestionario desde el punto de vista del paciente. Son preguntas relacionadas con la capacidad de poder hacer alguna actividad por sí solo con ninguna o alguna dificultad, por ejemplo, cortar un trozo de carne o asearse sin ayuda, es decir, evalúa la dificultad del paciente para hacer actividad de la vida cotidiana. La puntuación va desde 0 (ninguna incapacidad) a 10 (incapacidad máxima).

Y, por último, la progresión radiográfica se evaluó gracias a:

- El LSM desde el inicio en el mTSS. Este es un parámetro donde se valora de forma radiográfica el daño estructural de la enfermedad en manos y pies, evaluando erosiones y el espacio articular.
- El % de pacientes sin ninguna progresión radiográfica (aumento de ≤ 0.5 unidades desde el inicio en mTSS al mes 6).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- ❖ Para los análisis de eficacia → Intervalos de confianza (IC) del 95% para cada grupo de tofacitinib frente a placebo en cada categoría de dosis de MTX.
- ❖ IC que no contenía 0 → La diferencia que existía entre tofacitinib y placebo era significativa.
- ❖ Análisis de regresión logística → Utiliza variables binarias.
- ❖ Análisis de regresión lineal → Utiliza variables continuas.
- ❖ Estos análisis evaluaban: CDAI, DAS28-4(ESR), HAQ-DI, índice de masa corporal, uso de glucocorticoides, dosis de MTX, articulaciones inflamadas y articulaciones sensibles.
- ❖ Se desarrolló un modelo multivariado → variables de un modelo univariado con valores $p < 0.10$ y factores eliminados usando métodos escalonados, hacia atrás y hacia adelante hasta que solo quedaron factores significativos ($p < 0.05$)³².

Los análisis de regresión univariados (regresión logística y lineal) y multivariados que se hicieron para evaluar el efecto de las variables de referencia en los resultados de eficacia no mostraron un efecto significativo del índice de masa corporal, del uso de glucocorticoides o la dosis de MTX en CDAI con tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día.

RESULTADOS EFICACIA

Resultados clínicos y funcionales.

En la figura 12, se valoró la eficacia fijándose en el ACR/20/50/70 a los 3 y 6 meses. El % de pacientes que obtuvieron tasas de respuesta ACR20/50/70 fue significativamente mayor para los que recibieron tanto dosis de 5 y 10mg dos veces al día de tofacitinib frente a los que tomaron placebo, independientemente

de la categoría de dosis de MTX, tanto en el mes 3 como en el mes 6. En todos los casos, a excepción de uno (que fue para tofacitinib 5mg dos veces al día en el mes 3 en ACR70, numéricamente mayor que tofacitinib 10mg dos veces al día), el % de respuesta fue mayor en tofacitinib 10mg dos veces al día, sin importar la categoría de dosis, frente a 5mg o placebo³².



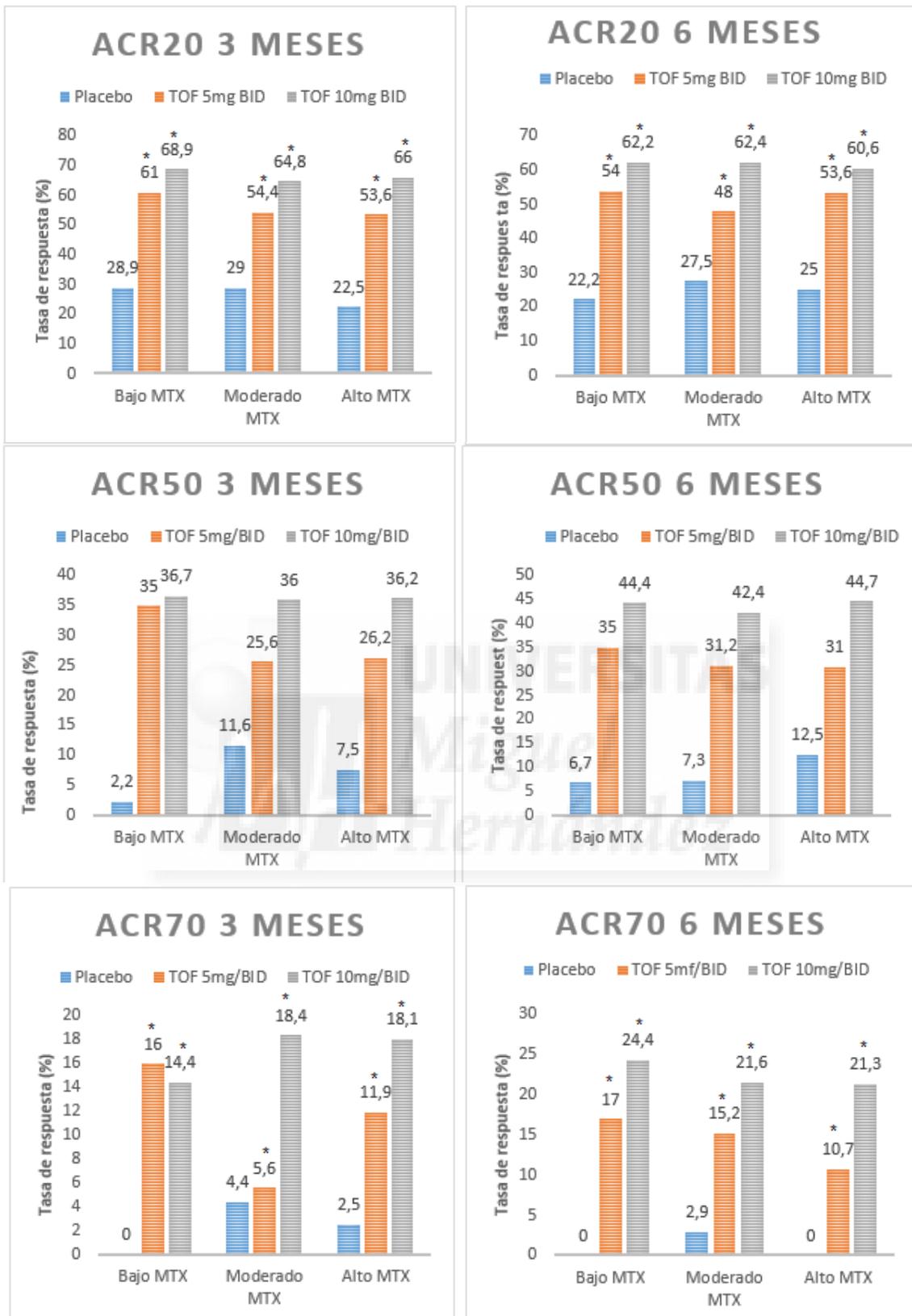


Figura 12- Proporción de pacientes que logran ACR20/50/70 en el 3er y 6º mes del ECA. * $p < 0.05$ frente a placebo menos MTX. Todos los % están obtenidos con un IC=95%³².

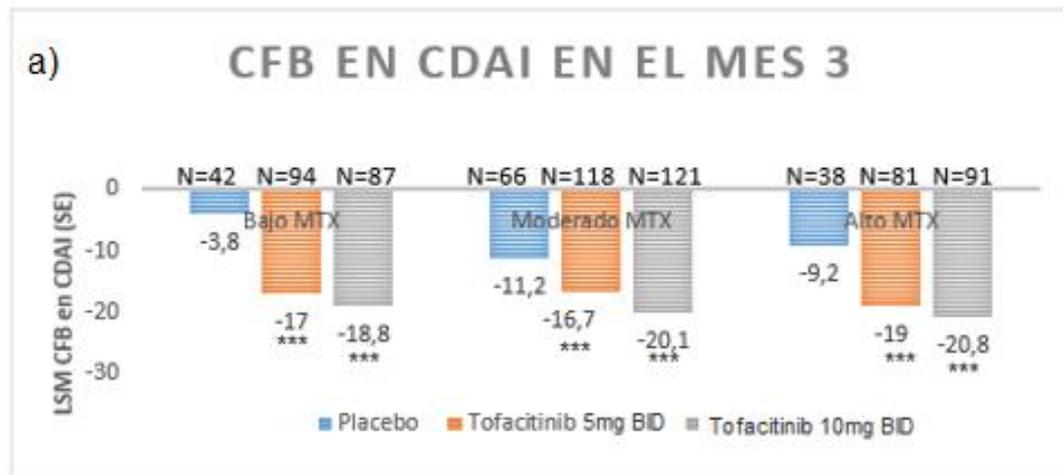


Figura13

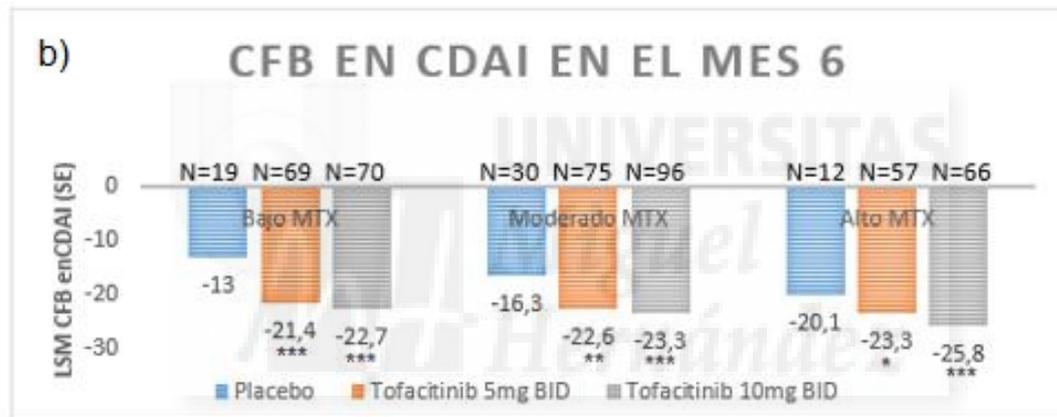


Figura13

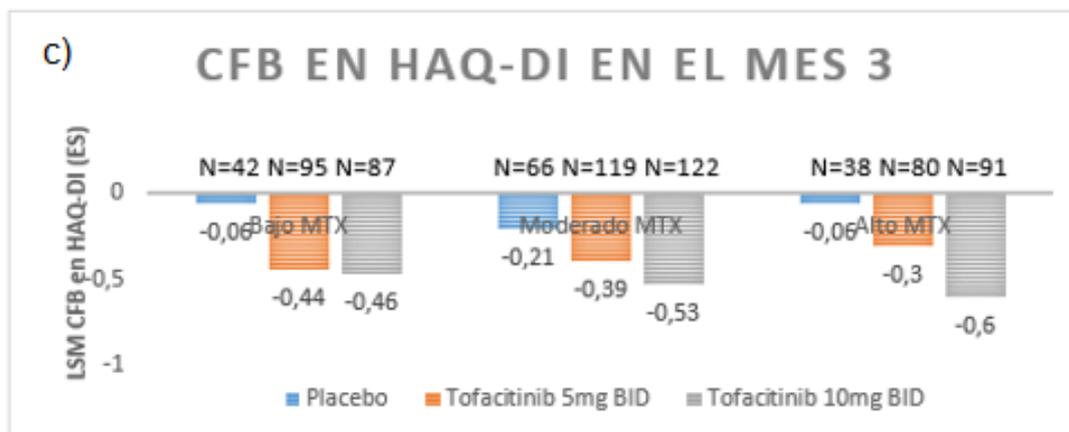


Figura13

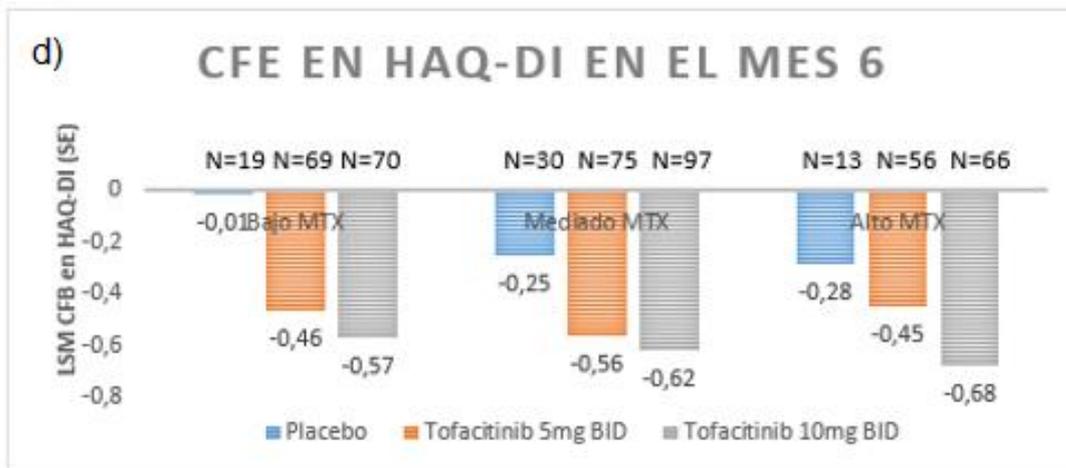


Figura 13

Figura13- CFB: Cambios desde el inicio en a) CDAI (mes 3), b) CDAI (mes 6), c) HAQ-DI (mes 3), d) HAQ-DI (mes 6). * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$ frente a placebo; N: nº de pacientes evaluados³².

Las mejoras significativas en el puntaje del CDAI (figura 13b) y en los resultados de DAS28-4(ESR) (tabla 8) se mantuvieron en el mes 6 independientemente de la categoría de dosis de MTX:

	MTX bajo (≤ 12.5 mg / semana) (N = 242)			MTX moderado (> 12.5 a < 17.5 mg / semana) (N = 333)			MTX alto (≥ 17.5 mg / semana) (N = 222)		
	Placebo (n = 47)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 102)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 93)	Placebo (n = 73)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 131)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 129)	Placebo (n = 40)	Tofacitinib 5 mg BID (n = 88)	Tofacitinib 10 mg BID (n = 94)
<i>Actividad de la enfermedad^a</i>									
CDAI $\leq 10, \%$ (IC 95%)	8,9 (2,5, 21,2)	42,0 * (32,2, 52,3)	52,2 * (41,4, 62,9)	13,0 (6,1, 23,3)	32,0 * (23,9, 40,9)	41,1 * (32,4, 50,3)	12,5 (4,2, 26,8)	35,7 * (25,6, 46,9)	39,4 * (29,4, 50,0)
CDAI $\leq 2,8, \%$ (IC 95%)	2,2 (0,1, 11,8)	9,0 (4,2, 16,4)	13,3 * (7,1, 22,1)	1,5 (0,0, 7,8)	8,8 * (4,5, 15,2)	13,7 * (8,2, 21,0)	0 (0,0, 8,8)	9,5 * (4,2, 17,9)	16,0 * (9,2, 25,0)
LSM CFB en DAS28-4 (ESR) (SE)	-1,00 (0,26)	-2,15 * (0,13)	-2,48 * (0,14)	-1,33 (0,18)	-2,28 * (0,11)	-2,39 * (0,10)	-2,07 (0,27)	-2,14 (0,13)	-2,67 * (0,13)
<i>Estado funcional^a</i>									
HAQ-DI $< 0,5, \%$ (IC 95%)	0 (0,0, 7,9)	24,0 * (16,0, 33,6)	24,4 * (16,0, 34,6)	5,8 (1,6, 14,2)	17,6 * (11,4, 25,4)	29,8 * (22,0, 38,7)	10,0 (2,8, 23,7)	19,1 (11,3, 29,1)	33,0 * (23,6, 43,4)

Tabla 8- Criterios de eficacia seleccionados al mes 6 por categoría de dosis de MTX. * $p < 0.05$ frente a placebo junto a MTX³².

Siguiendo la tabla 8, podemos observar cómo proporciones significativamente más altas de pacientes tratados con dosis de tofacitinib tanto de 5mg como de 10mg dos veces al día, consiguieron una baja actividad de la enfermedad (CDAI

≤10) y remisión de la misma (CDAI ≤2.8) en comparación con el grupo placebo, independientemente de la categoría de dosis de fondo MTX.

Las mejoras en cuánto a los niveles basales de HAQ-DI fueron significativamente mayores en tofacitinib para ambas dosis frente a placebo en todas las categorías de dosis de MTX, tanto en el mes 3 como en el mes 6. En el mes 6, proporciones significativamente más altas en pacientes con tofacitinib 5mg y 10 mg dos veces al día frente a placebo en todos los grupos de dosis de MTX obtuvieron HAQ-DI <0.5. Encontramos dos excepciones (en la tabla 8 son aquellos valores de tofacitinib que no llevan *):

- Tofacitinib 5mg dos veces al día en dosis bajas de MTX en remisión de la enfermedad (CDAI ≤2.8).
- Tofacitinib 5mg dos veces al día en dosis altas de MTX en el estado funcional HAQ-DI <0.05³².

PROGRESIÓN RADIOGRÁFICA

En general, se observó una menor progresión radiográfica tanto con tofacitinib 5 y 10 mg dos veces al día junto MTX que con placebo más MTX (figura 14 a y 14b). Por otro lado, en los pacientes que recibieron placebo, se observó una menor progresión radiográfica en la categoría de dosis de moderada-alta (figura 14 a).

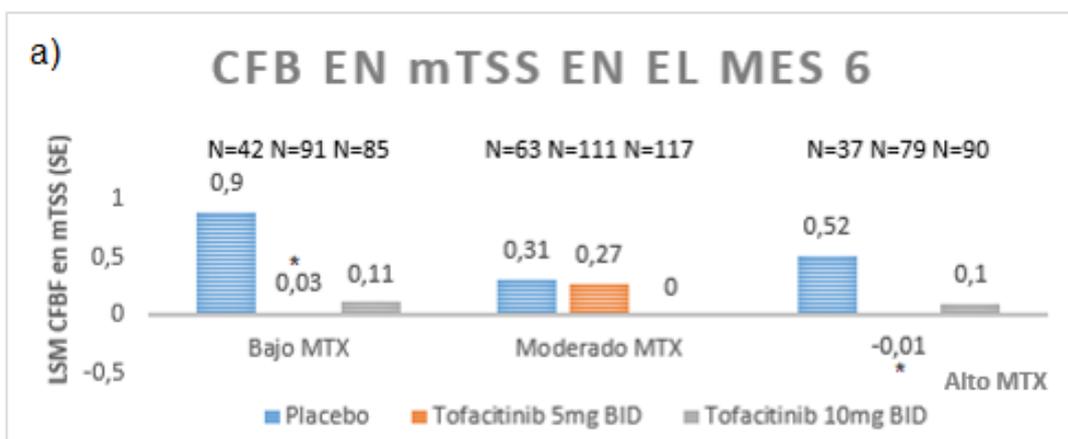


Figura 14

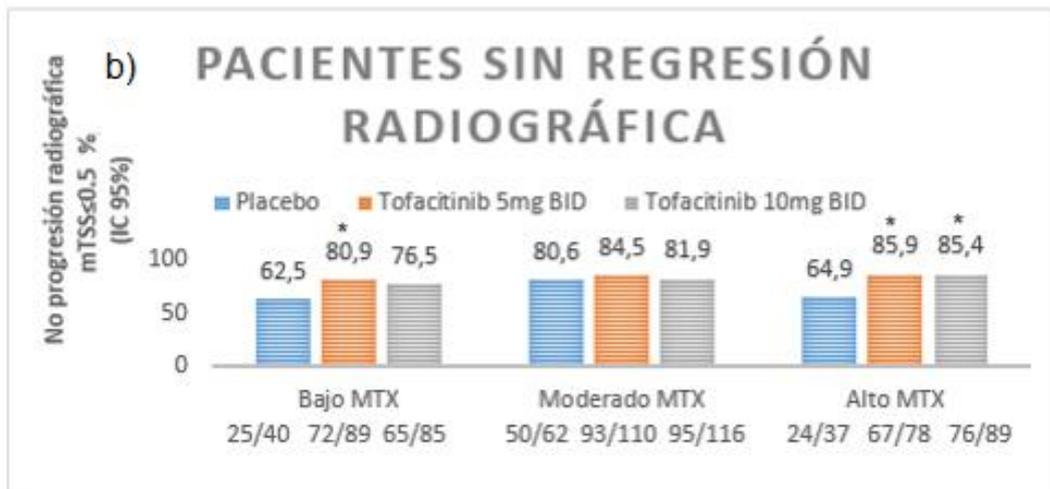


Figura 14

Figura 14- Progresión radiográfica en el mes 6 según la categoría de dosis de MTX a) Cambio de mínimos cuadrados desde el inicio en mTSS b) Porcentaje de pacientes sin progresión radiográfica (mTSS \leq 0.05); * p <0.05 frente a placebo. n: n $^{\circ}$ de pacientes que responden al tratamiento; N: n $^{\circ}$ de pacientes evaluados³².

5.3. Seguridad del tratamiento con tofacitinib

Respecto a la seguridad del tofacitinib se han realizado 6 estudios con una duración de entre 6 meses a 2 años. Los estudios han sido multicéntricos, controlados, de doble ciego. Además, también hay 2 estudios de extensión a largo plazo. De todos los ensayos, hubo un total de 6.194 pacientes que fueron tratados con dosis de tofacitinib, aproximadamente durante 3,13 años (media), con 19.406 pacientes por año de exposición total acumulada a tofacitinib, durante periodos de hasta 8 años³⁵.

Los efectos adversos que han sido notificados con más frecuencia son: cefalea, infecciones del tracto respiratorio superior, nasofaringitis, diarrea, náuseas e hipertensión.

Infecciones generales

✚ Ensayos clínicos controlados en fase III:

- Tofacitinib en monoterapia (% de infección a los 3 primeros meses): 16,2% en pacientes con 5mg tofacitinib dos veces al día, 17,9% con 10mg tofacitinib dos veces al día, frente a un 18,9% en pacientes tratados con placebo.

- Tofacitinib en combinación con un FARME (% de infección a los 3 primeros meses): 21,3% en pacientes con 5mg tofacitinib dos veces al día, 21,8% con 10mg tofacitinib dos veces al día, frente a un 18,4% en pacientes tratados con placebo.

✚ Estudios a largo plazo:

- Se observó que había una tasa global de incidencias de infecciones (con un total de 4867 expuestos) de 43,8 de cada 100 personas por año para tofacitinib 5mg dos veces al día, y para 10mg una tasa de 47,2/100 por año³⁵.

En cuanto a la tasa de incidencia de infecciones graves fue de 1,7 por cada 100 pacientes/año para el grupo de tofacitinib 5mg dos veces al día, y de 1,6/100pacientes/año para el grupo de tofacitinib 10 mg dos veces al día utilizado en monoterapia. La proporción en el grupo placebo fue de 0 pacientes/año. En los estudios con duración de 6 meses, 1 o 2 años, la proporción de infecciones graves, de forma concomitante con FARME, fue de 3,6 por cada 100 pacientes/año en el grupo de tofacitinib 5 mg dos veces al día y de 3,4 para el grupo de 10 mg dos veces al día, comparado con 1,7 pacientes afectados por cada 100 pacientes/año en el grupo de placebo más FARME.

Hubo un total de 608 pacientes con artritis reumatoide mayores de 65 años del total de los pacientes incluidos en los estudios. La frecuencia de infecciones graves entre los pacientes tratados con tofacitinib en pacientes >65 años fue mayor que la de los más jóvenes (4,8 por cada 100 pacientes/año frente a 2,4 por cada 100 pacientes/año, respectivamente).

Las infecciones graves más frecuentes que se dieron fueron: neumonía, herpes zoster, infección de tracto urinario, celulitis, gastroenteritis y diverticulitis³⁵.

Neoplasia maligna y trastorno linfoproliferativo

Durante el tratamiento con tofacitinib, se han encontrado casos de cáncer cutáneo no-melanoma. La tasa de incidencia para el primer evento de este cáncer fue de 0,55 (índice de confianza del 95%, 0,45-0,69) por 100 pacientes/año. Se han encontrado también casos de linfoma. Los pacientes con artritis reumatoide, sobre todo aquellos con una artritis activa, pueden presentar un riesgo más elevado de sufrir linfoma.

Perforación gastrointestinal

Se ha notificado algún caso de perforación gastrointestinal en ensayos clínicos en los pacientes con AR.

Alteraciones de los parámetros de laboratorio

- Descensos en el recuento total de linfocitos, incluso <500 células/mm³, en pacientes tratados con tofacitinib. Descensos <750 células/mm³ que se relacionan con un aumento de infecciones graves. Por este motivo, no se recomienda iniciar o continuar el tratamiento en pacientes que tengan un recuento de linfocitos <750 células/mm³.
- Descensos en el recuento absoluto de neutrófilos, ninguno <500 células/mm³ y sin una asociación clara con el riesgo de infecciones.
- Disminuciones en los niveles de hemoglobina (Hb), por lo que no se recomienda iniciar tratamiento con tofacitinib en pacientes con valores de Hb <9 mg/dl.
- Aumento de las enzimas hepáticas (ALT y AST) en algunos pacientes, en particular cuando se administra de forma concomitante con MTX, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de transaminasas.
- Aumento de parámetros lipídicos como colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos, sin cambios en el cociente aterogénico. En general, estos cambios en el perfil lipídico se produjeron durante el primer mes del tratamiento con una posterior estabilización, respondiendo bien al tratamiento con estatinas³⁵.

En mayo y julio de 2019, tanto la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) como la *Food and Drug Administration* (FDA), informaron sobre el riesgo de tromboembolismo pulmonar (EP) y mortalidad global en pacientes con AR ≥ 50 años, y con al menos un factor de riesgo cardiovascular, tratados con tofacitinib 10mg dos veces al día.

Se realizó un estudio postcomercialización de seguridad de gran tamaño, aleatorizado y controlado en pacientes con AR con ≥ 50 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular (CV). Este estudio valoró dos dosis diferentes de

tofacitinib: 5 mg dos veces al día y 10 mg dos veces día en comparación con FARME biológicos, en concreto con inhibidores del factor de necrosis tumoral (iTNF). En los resultados preliminares de este ensayo clínico, que aún sigue activo, se vio un incremento del riesgo de EP y de mortalidad global en pacientes con AR con ≥ 50 años y al menos un factor de riesgo CV, con el uso de tofacitinib 10 mg dos veces al día. La mayoría de los efectos que se observaron fueron graves y algunos tuvieron un desenlace mortal³⁶. Los resultados fueron:

- 19 casos de EP en 3883 pacientes/año que tomaban 10 mg dos veces al día, en comparación con 3 casos en los 3982 pacientes/año que recibían iTNF.
- 45 casos de muerte por cualquier causa posible en 3897 pacientes que recibían tofacitinib frente a 25 casos en 3982 pacientes que recibían iTNF.

Se restringió el uso de tofacitinib 10mg dos veces al día, por tanto, en pacientes que tengan uno o más de los siguientes factores de riesgo para sufrir una EP:

- ✓ Insuficiencia cardíaca
- ✓ Antecedentes de tromboembolismo venoso, bien sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar.
- ✓ Trastorno de la coagulación hereditario
- ✓ Neoplasia
- ✓ Pacientes sometidos a una cirugía mayor reciente.
- ✓ Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia de reemplazo hormonal³⁶.

De manera adicional, los pacientes con obesidad, con hábito tabáquico, edad o inmovilizados, también deben considerar estos factores como factores de riesgo para poder recibir 10mg de tofacitinib dos veces al día. Por tanto, los pacientes que estén con esta dosis deben asistir al médico para valorar su situación y valorar otra alternativa terapéutica³⁶.

6. DISCUSIÓN

El inicio de esta enfermedad autoinmune es algo que a día de hoy no se conoce con exactitud, pero estudios realizados en 2018 apuntan a mutaciones genéticas, como ocurre con el gen HIP-1, mutación que afecta a la función fisiológica de los fibroblastos sinoviales. Este gen está relacionado con la severidad de la patología, por lo que puede ser una buena futura diana terapéutica. Hasta ahora se pensaba que los linfocitos T eran el principal tipo celular causante de la AR y todos los tratamientos se centraban en su evaluación. Actualmente, se ha dado mucha más importancia a otros tipos de tratamientos, como tratamientos contra las células B, como es el caso de rituximab. Además, el bloqueo de factores como BAFF/BLyS o APRIL han adquirido mayor importancia en la última década como diana terapéutica en el tratamiento de la AR.

No hay que olvidar, que la AR es una patología actualmente incurable pero sí cuenta con una amplia terapéutica para hacer que las personas que la padezcan puedan convivir con ella, viendo mejorada su calidad de vida. El año 2019 fue un gran año en relación a nuevos tratamientos para la AR, ya que se ha avanzado mucho en el conocimiento de su patogenia. El uso de FARME biológicos, sintético dirigidos o biosimilares va a dejar en un segundo plano al uso de FARME sintéticos convencionales, aunque si es cierto que estos se utilizan mucho de forma concomitante con los nuevos tratamientos. Estos nuevos FARME, en especial, los sintético dirigidos, van destinados a la inhibición de tipos celulares en concreto, como alguna interleucina, como la IL-1 o la IL-6, el GM-CSF o a vías de señalización intracelular como es el caso de la vía JAK/STAT. El desarrollo de pequeñas moléculas capaces de inhibir esta vía ha sido todo un avance en los últimos tiempos. El primer inhibidor oral aprobado y utilizado capaz de inhibir la enzima JAK fue el tofacitinib.

Se han realizado seis ensayos clínicos para valorar su eficacia y seguridad en la AR, tanto en monoterapia como su uso de forma concomitante con MTX. Su eficacia ha sido demostrada, pero en este trabajo se quiere mostrar si hay una dosis mínima y máxima de MTX a la cual hay una mayor eficacia del tratamiento para cuando se administran tofacitinib y MTX juntos, ya que es una terapia muy empleada. La respuesta es que no. En este análisis post-hoc no se pudo

determinar si había una dosis mínima o máxima que aportaba una mayor eficacia. Si es cierto, que a dosis más altas de MTX las mejoras son un poco mejor, pero significativamente no se aprecian. Por lo tanto, no es necesario utilizar dosis altas de MTX cuando se administra conjuntamente con tofacitinib. Se ha demostrado una mejora significativa tanto en ACR20/50/70, en HAQ-DI, en DAS28-4(ESR), en CDAI como en el mTSS cuando se administran juntos TOF (5-10mg dos veces al día) más MTX que cuando se administra MTX junto a placebo, independientemente de la categoría de dosis administrada de MTX. Por lo que a pacientes que tomen estos dos medicamentos de manera concomitante, se le pueden administrar dosis bajas de MTX para empezar el tratamiento e ir viendo cómo avanza, para valorar si es necesario subir la dosis de MTX o no, ya que esta enfermedad puede variar mucho de un paciente a otro.

Ahora bien, si observamos la seguridad de tofacitinib, se ha visto que dosis de 10mg dos veces al día pueden ocasionar graves problemas a los pacientes, sobre todo en aquellos mayores de 50. El riesgo más destacado es la capacidad de poder dar lugar a un tromboembolismo pulmonar, por lo que, de manera temporal, las dosis de 10mg de tofacitinib se han dejado de lado, utilizando dosis de 5mg de tofacitinib dos veces al día.

Por tanto, y para finalizar, los pacientes que respondan bien al tratamiento con MTX, pero de manera ineficaz, pueden ser tratados de manera concomitante con tofacitinib a dosis de 5mg dos veces al día, sin necesitar dosis elevadas de MTX para observar mejoría de la actividad clínica y del estado funcional de los pacientes con AR.

7. CONCLUSIONES

- Los linfocitos T, B, macrófagos y fibroblastos sinoviales cumplen un papel fundamental en el desarrollo de la patogenia de la AR.
- Existen muchas citocinas implicadas en el proceso inflamatorio como la IL-17A, IL-1, IL-6, IL-18, IL-23, etc., pudiendo ser estas nuevas dianas terapéuticas.
- Los avances en el conocimiento de la patogenia de la AR, han permitido ampliar en gran medida la terapéutica utilizada hasta el momento para la AR.
- Los nuevos tratamientos van dirigidos a moléculas específicas, garantizando así una mejoría en los síntomas de la enfermedad, ya que la tratan desde la raíz.
- Tofacitinib ha sido el primer inhibidor oral utilizado como FARME sintético dirigido para tratar la AR. Ha demostrado su eficacia a dosis de 5mg dos veces al día.
- Tofacitinib administrado de forma concomitante con MTX ha demostrado una mejoría en todos los parámetros clínicos y funcionales tratados, sin necesitar dosis altas de MTX.
- Hay que tener precaución con la administración de tofacitinib en dosis de 10mg dos veces al día, ya que puede provocar infecciones graves y en pacientes adultos mayores de 50, a problemas como tromboembolismo pulmonar.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester J.M, Macías C. (2003). El sistema inmunológico: comentarios de interés básicos. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter*, 19(2-3).
2. Kindt T, Goldsbr R, Osborne B. *Inmunología de Kuby*. 6ªed. Ciudad de México, México: McGraw-Hill; 2007.
3. Abbas A.K, Lichtman A.H, Pillai S. *Basic Immunology: Functions and Disorders of The Immune System*. 4ªed. Barcelona, España. Elsevier España S.L; 2014.
4. Medzhitov R, Janeway C.A. Innate immunity: impact on the adaptive immune response. *Current Opinion in Immunology*. 1997;9(1), 4-9. DOI:10.1016/s0952-7915(97)80152-5
5. Touche P.P. Panoramic vision of the immune system. *Rev Med Clin Condes*. 2012;23(4):446-57. DOI:10.1016/s0716-8640(12)70335-8
6. Duque-Correa M.A, Rojas-López M. Alternative macrophage activation: The diversity of one cell involved in innate immunity in response to its environmental complexity. *Inmunología*. 2007;26(2):73-86.
7. Janeway CA Jr, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *The complement system and innate immunity*. *Immunobiology: The Immune System in Health and Disease* 5th ed. New York; 2001.
8. Berrón-Pérez R, Penagos-Paniagua M.J, Zaragoza-Benítez J.M, Rodríguez-Álvarez J, Blancas-Galicia L. El sistema del complemento: Vías clásica y de la lectina que se une a la manosa. 2003;12(2):46-52.
9. León-Regal M, Alvarado-Borges A, de-Armas-García J, Miranda-Alvarado L, Varens-Cedeño J, Cuesta-del-Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay*. 2015;5(1).
10. Martínez-Mateo P, Bustos-Fonseca M.J, Gil-Díaz M.J. An update on vaccines. Theory, realities and myths (I). *Semergen*. 2012;38(3):160-6. DOI: 10.1016/j.semereg.2011.10.021
11. Vega Robledo G.B. *Inmunología para el médico general: La respuesta inmune*. *Rev Fac Med UNAM*. 2008;51(3):128-9.
12. Serrano-Hernández A. Helper (TH1, TH2, TH17) and regulatory cells (Treg, TH3, NKT) in rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin*. 2009;5(S1):1-5. DOI: 10.1016/j.reuma.2008.11.012
13. González-Fernández Á, Fernández-Mastache E, Lorenzo-Abalde S. Linfocitos T y B. Clasificación. Receptores. Generación de diversidad: mecanismos moleculares. Capacidades funcionales. *Medicine*. 2005;9(33):2162-73. DOI: 10.1016/s0211-3449(05)73617-1

14. Siachoque H, Satisteban N, Iglesias-Gamarra A. T regulatory lymphocytes: subpopulations, mechanism of action and importance in the control of autoimmunity. *Rev Colomb Reumatol.* 2011; 18(3):203–20. DOI:10.1016/s0121-8123(11)70054-8
15. Romero-Palomo F, Sánchez-cordón P.J, Risalde M.A, Pedrera M, Molina V, Ruiz-Villamor, et al. Funciones y clasificaciones de las células dendríticas. *An R Acad Nac Med.* 2011;24(1).
16. Anchundia-Reyes L.D, Barcia-Guerrero G.A. Some Thoughts on Autoimmune Diseases. *Dom Cien.* 2016;2:3-14.
17. Rivero-Jiménez R.A. A look to laboratory diagnosis of autoimmune diseases. *Revista cubana de hematología, inmunología y hemoterapia.* 2013;29(2).
18. Gamero-García D. Artritis reumatoide, epidemiología, fisiopatología, criterios diagnósticos y tratamiento. *Revista de Medicina e Investigación UAEMéx.* 2018;14(1):28-34.
19. Lozano J.A. Artritis reumatoide (II). Tratamiento. *Offarm.* 2001;20(9):98-105.
20. Castañeda S, González-Álvaro I. Novelties in the therapeutic scene of rheumatoid arthritis. *Reumatol Clin.* 2017;13(2):63-5. DOI: 10.1016/j.reuma.2017.02.001
21. Salgado E, Maneiro J.R. Nuevos tratamientos en artritis reumatoide. *Medicina Clínica.* 2014;143(10):461-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.11.011
22. Alhajeri H, Abutiban F, Al-Adsani W, Al-Awadhi A, Aldei A, AlEnizi A et al. Kuwait association of rheumatology 2018 treatment recommendations for patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 2019;39(9):1483-97. DOI: 10.1007/s00296-019-04372-y
23. Izquierdo E, Pablos J.L. Fibroblastos sinoviales. *Semin Fund Esp Reumatol.* 2013;14(4):121-8. DOI: 10.1016/j.semreu.2013.06.001
24. Díaz-González J.F, Ferraz-Amaro. The B Cell in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Reumatol Clin.* 2007;3(4):176-82. DOI: 10.1016/s1699-258x(07)73617-3
25. Fugger L, Svejgaard A. Association of MHC and rheumatoid arthritis. HLA-DR4 and rheumatoid arthritis: studies in mice and men. *Arthritis Res.* 2000;2(3):208-11. DOI: 10.1186/ar89
26. Morel J. Inmunopatología de la artritis reumatoide. ECM – Aparato locomotor. 2014;47(4):1-10. DOI: 10.1016/s1286-935x(14)69312-6
27. Arboleya L, Castañeda S. Osteoimmunology: The study of the relationship between the immune system and bone tissue. *Rev Esp Reumatol.* 2013;47(4):303-15. DOI: 10.1016/j.reuma.2013.02.008
28. Sánchez-Ramón S, López-Longo F.J, Carreño L. Interleukins network in rheumatoid arthritis pathophysiology: beyond proinflammatory cytokines. *Rev Esp Reumatol.* 2011;6(S3):20-4. DOI: 10.1016/j.reuma.2010.11.010

29. Panayi G.G. B cells: a fundamental role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2005;44(2):ii3-ii7. DOI: 10.1093/rheumatology/keh616
30. Bugatti S, Codullo V, Caporali R, Montecucco C. B cells in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2007;7(2):137-42. DOI: 10.1016/j.autrev.2007.02.017
31. Lomonte A.B.V, Radominski S.C, Marcolino F.M.D, Brenol C.V, Zerbini C.A.F, García E.G, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients from Brazil with rheumatoid arthritis: Pooled efficacy and safety analyses. *Medicine*. 2018; 97(31):e11609. DOI: 10.1097/MD.00000000000011609
32. Fleischmann R, Mease P.J, Schwartzman S, Hwang L.J, Soma K, Connell C.A, et al. Efficacy of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis stratified by background methotrexate dose group. *Clin Rheumatol* . 2017;36(1):15–24. DOI: 10.1007/s10067-016-3436-1
33. Fleischmann R. A review of tofacitinib efficacy in rheumatoid arthritis patients who have had an inadequate response or intolerance to methotrexate. *Expert Opin Pharmacother*. 2017;18(14):1525-33. DOI: 10.1080/14656566.2017.1370453
34. van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-70. DOI: 10.1002/art.37816
35. Martínez-Ferrer A, Aguilar-Zamora M, Montolio-Chiva L, Valls-Pascual E, Ybáñez-García D, Alegre-Sancho J.J. Tofacitinib, una nueva molécula en el tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Sociedad Val Reuma*. 2018;7(3):12-8.
36. De Santis A, Castro M, Galarraga F, Domínguez V. Alertas y señales de seguridad de tres medicamentos utilizados en reumatología durante el primer semestre del 2019. *boletín farmacológico*. 2019;10(2).