



EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL DE FÁRMACOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS EN ARTRITIS REUMATOIDE



Marta Oliva Sánchez
Facultad de Farmacia
Universidad de Sevilla



TRABAJO FIN DE GRADO (TFG)

GRADO EN FARMACIA

FACULTAD DE FARMACIA

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

***EFICACIA Y SEGURIDAD EN VIDA REAL DE
FÁRMACOS SINTÉTICOS DIRIGIDOS EN
ARTRITIS REUMATOIDE***

Alumna: Marta Oliva Sánchez

Tutores: Vicente Merino Bohorquez y Laura María Moñino Domínguez

Área de Prácticas Tuteladas del Hospital Universitario Virgen Macarena

Departamento: Farmacología

Trabajo experimental

Sevilla, junio de 2022.

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una patología reumática caracterizada por la inflamación de una o más articulaciones, conduciendo a la destrucción progresiva de las estructuras articulares. Es una enfermedad inflamatoria, crónica, sistémica, de etiología desconocida y de naturaleza autoinmune. Los inhibidores de JAK quinasas, tienen utilidad en la modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria implicadas en la AR al interrumpir la vía de señalización JAK-STAT.

Objetivos: Evaluar la eficacia y la seguridad en vida real de los FAME sintéticos dirigidos o inhibidores de JAK quinasas, en el tratamiento de artritis reumatoide.

Metodología: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico realizado en un hospital de tercer nivel. Variables: sociodemográficas, tratamiento biológico previo, DAS28, PCR, VSG, reacciones adversas, tratamientos y causas de suspensión de tratamientos. La eficacia se analiza al inicio del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses mientras que la seguridad se analiza a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento.

Resultados y discusión: Se evaluaron 68 pacientes; 21 recibieron tofacitinib, 28 baricitinib, 18 upadacitinib y 1 filgotinib. En cuanto a la eficacia, un 33% de los pacientes alcanza la remisión a los 12 meses de tratamiento con tofacitinib, un 43% con baricitinib y un 39% con upadacitinib. Durante el tratamiento con baricitinib y upadacitinib, se observa una disminución en la escala de DAS28 de los 6 a los 12 meses. Las infecciones son las reacciones adversas más frecuentes con tofacitinib y baricitinib dando lugar a un 28,6% y un 17,9% de las discontinuaciones respectivamente.

Conclusión: Los jakinibs suponen una alternativa oral para muchos pacientes. La eficacia de baricitinib y upadacitinib es mayor que la de tofacitinib. Las reacciones adversas más graves ocurren durante el tratamiento con tofacitinib. Se concluye que upadacitinib es el más seguro y eficaz.

PALABRAS CLAVE: Artritis reumatoide, tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AR: Artritis reumatoide.

APs: Artritis psoriásica.

EA: Espondilitis anquilosante.

CU: Colitis ulcerosa.

AIJ: Artritis idiopática juvenil.

ACR: “American College of Rheumatology”.

EULAR: “European Alliance of Associations for Rheumatology”.

FAME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad.

No FAME: Fármacos antirreumáticos no modificadores de la enfermedad.

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

MTX: Metotrexato.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

Anti-TNF: Inhibidor del factor de necrosis tumoral.

FR: Factor reumatoide.

PCR: Proteína C reactiva.

ACPA: Anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinadas.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

IL: Interleucina.

DAS 28: “Disease Activity Score-28”.

SDAI: Índice de actividad de la enfermedad simplificado.

CDAI: Índice de actividad clínica de la enfermedad.

JAK: “Just another kinase”.

TYK 2: Tirosina cinasa 2.

STAT: Transductor de señal y activador de la transcripción.

EVA: Escala visual analógica.

ITU: Infección del tracto urinario.

DMARDS: “Disease-modifying antirheumatic drugs”.

ALT: Alanina aminotransferasa.

AST: Aspartato aminotransferasa.

RAM: Reacción adversa medicamentosa.

RAPID 3: “Routine Assessment of Patient Index Data 3”.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. ARTRITIS REUMATOIDE.....	6
1.1.1. <i>Diagnóstico</i>	8
1.1.2. <i>Tratamiento</i>	11
1.1.3. <i>Inhibidores de JAK quinastas</i>	14
2. OBJETIVOS.....	16
3. METODOLOGÍA.....	17
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	17
3.2. PROCEDIMIENTO	17
3.3. VARIABLES	18
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	18
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	19
4.1. GENERALIDADES	19
4.2. TOFACITINIB	20
4.2.1. <i>Características sociodemográficas de los pacientes</i>	20
4.2.2. <i>Análisis del tratamiento farmacológico</i>	21
4.2.3. <i>Eficacia</i>	21
4.2.4. <i>Seguridad</i>	23
4.3. BARICITINIB	25
4.3.1. <i>Características sociodemográficas de los pacientes</i>	25
4.3.2. <i>Análisis del tratamiento farmacológico</i>	25
4.3.3. <i>Eficacia</i>	26
4.3.4. <i>Seguridad</i>	28
4.4. UPADACITINIB.....	29
4.4.1. <i>Características sociodemográficas de los pacientes</i>	29
4.4.2. <i>Análisis del tratamiento farmacológico</i>	30
4.4.3. <i>Eficacia</i>	30
4.4.4. <i>Seguridad</i>	32
4.5. FILGOTINIB	33
4.6. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	33
5. CONCLUSIÓN	36
6. BIBLIOGRAFÍA.....	37

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Artritis reumatoide

Las patologías reumáticas constituyen un grupo de enfermedades de tipo crónico, inflamatorio y autoinmune. Entre ellas encontramos la artritis reumatoide, la artritis psoriásica, la espondilitis anquilosante y la artritis idiopática juvenil (González-Freire et al., 2021).

La artritis reumatoide es una enfermedad caracterizada por la inflamación de una o más articulaciones. El foco de la inflamación se centra en la membrana sinovial, conduciendo a la destrucción progresiva de las estructuras articulares y a la alteración funcional (AEMPS, IPT Baricitinib, 2017). Posteriormente, se extiende a elementos cercanos, afectándose el cartílago, los ligamentos y el hueso. Además, debido a los cambios inflamatorios que ocurren en la enfermedad, también se pueden afectar otros órganos como el corazón, el pulmón, el riñón o la piel entre otros, por lo que en realidad se trata de una enfermedad sistémica (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

Se estima que puede afectar a entre un 0,2% y un 1,2% de la población mundial siendo más frecuente en mujeres que en hombres (relación 3:1). En España, la prevalencia de AR en la población adulta es de 0,82%, siendo la incidencia anual de 11,3/100.000 para las mujeres y de 5,2/100.000 para los hombres (AEMPS, IPT Upadacitinib, 2020). Por tanto, la AR tiene proporcionalmente un mayor impacto en la salud de la población española que el que se valora para la población europea y mundial.

Esta patología es más frecuente entre los 40 y los 60 años, aunque puede iniciarse a cualquier edad (AEMPS, IPT Upadacitinib, 2020).

La AR representa un problema de salud con importancia tanto para el propio paciente como para el Sistema Nacional de Salud y la sociedad, teniendo actualmente una morbilidad importante a pesar de los avances en las terapias antirreumáticas. La AR es la más común y la más importante en términos socioeconómicos entre las enfermedades inflamatorias de las articulaciones, siendo responsable de hasta un 5% de las incapacidades laborales en España (AEMPS, IPT Tofacitinib, 2017).

Debe tenerse en cuenta que, gracias a la disminución de la mortalidad en la sociedad actual, los pacientes con AR conviven durante más años con esta enfermedad, suponiendo un gran reto

sanitario y socioeconómico (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

En cuanto a la sintomatología, puede ser a nivel articular o a nivel sistémico. A nivel articular, los síntomas más frecuentes son dolor, rigidez, inflamación y entumecimiento tras reposo prolongado, normalmente en muñecas, nudillos y pies, aunque puede verse afectada cualquier articulación. A nivel sistémico, son más frecuentes el cansancio, la inapetencia, la pérdida de peso o la febrícula (Murillo et al., 2020). Además, existen algunas complicaciones de la enfermedad como el síndrome de Felty (que cursa con neutropenia y esplenomegalia), el síndrome de Sjögren, manifestaciones pulmonares, pericarditis o arritmias entre otras. Cabe destacar que, entre los enfermos de AR, hay un mayor índice de aparición de comorbilidades como osteoporosis, aterosclerosis y en general, eventos de tipo cardiovascular ya que el Factor Reumatoide es considerado un factor de riesgo cardiovascular (Murillo et al., 2020).

La etiología de la artritis reumatoide es desconocida, no obstante, se conocen datos acerca de diferentes agentes tóxicos, sexuales, ambientales, infecciosos y de predisposición genética que pueden favorecer a su aparición. Ejemplos de ello son el tabaco, que contribuye a la aparición de la enfermedad por su actividad mutagénica, o la presencia de genes del locus HLA, como el HLA-DRB1 (Murillo et al., 2020).

Actualmente, se han establecido 6 fases en el desarrollo de la AR (figura 1).

- Fase A: existen factores genéticos relacionados con la AR.
- Fase B: hay una exposición a factores de riesgo ambientales relacionados con la AR.
- Fase C: se detecta autoinmunidad sistémica asociada con AR.
- Fase D: el paciente refiere sintomatología, pero no se detecta artritis.
- Fase E: se detecta artritis, pero no puede establecerse el diagnóstico de AR, es la fase de artritis indiferenciada (AI).
- Fase F: se establece el diagnóstico de AR

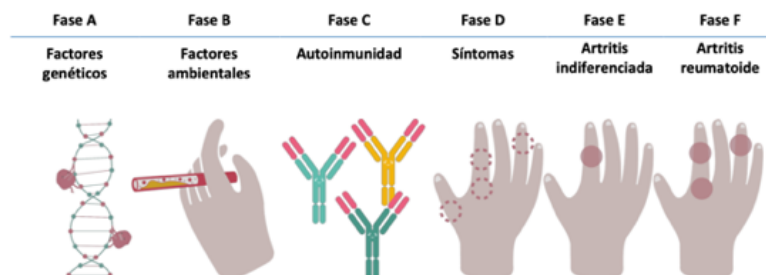


Figura 1. Fases de desarrollo de la AR (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

Por otra parte, la progresión de la AR consta de 4 etapas:

- Etapa 1: Sinovitis, aumento de volumen del líquido sinovial y articulaciones inflamadas.
- Etapa 2: Hipertrofia sinovial, proliferación celular, erosión del cartílago, neovascularización e inflamación adicional.
- Etapa 3: Formación del pannus, erosión del hueso, deformidad articular observada e inflamación crónica.
- Etapa 4: Daño del cartílago y del hueso avanzado, anquilosis fibrosa o huesuda desarrollada, puede ocurrir nodulosis y disminución de la inflamación como progreso de la enfermedad (Klarenbeek et al., 2010).

1.1.1. Diagnóstico

Es recomendable, iniciar el tratamiento lo más precozmente posible, por lo que es fundamental hacer un diagnóstico precoz para identificar la enfermedad. Varios estudios han demostrado que lograr un estado de remisión de forma temprana es beneficioso para el pronóstico a largo plazo de la enfermedad. Por este motivo, en pacientes con AR de reciente comienzo, se sugiere el uso de los criterios de clasificación ACR/EULAR de la AR de 2010 para realizar el diagnóstico (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018)

Actualmente, se emplean diversos términos para describir las posibles fases específicas anteriores al desarrollo de AR en los pacientes (Gerlag et al., 2012):

- Factores de riesgo genéticos para AR
- Factores ambientales de riesgo para AR
- Autoinmunidad sistémica asociada con AR
- Síntomas sin artritis clínica
- Artritis no clasificada

Debido al interés en predecir el desarrollo de AR en individuos aún asintomáticos, se buscan estrategias predictivas y preventivas que puedan usarse antes del inicio de los síntomas (Gerlag et al., 2012).

La aplicación de los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010 para la AR proporciona una puntuación de 0 a 10, siendo una puntuación de 6 o más indicativa de la presencia de AR definitiva. Para clasificar a un paciente con AR definitiva o no, debe obtenerse un historial de

duración máxima de los síntomas de sinovitis de cualquier articulación afectada, una evaluación conjunta exhaustiva, al menos una prueba serológica (FR o ACPA) y una medida de respuesta de fase aguda (VSG o PCR). Un paciente individual puede cumplir con la definición de AR sin requerir que se realicen todas las pruebas (Aletaha et al., 2010).

Para la categoría más alta de compromiso articular, deben estar involucradas más de 10 articulaciones, incluida al menos una articulación pequeña y considerando articulaciones adicionales como la articulación temporomandibular, la articulación esternoclavicular, la articulación acromioclavicular y otras que podrían verse afectadas en la AR (figura 2), (Aletaha et al., 2010).

- Número y lugar de afectación articular (0-5)

1 articulación grande afectada	0
2-10 articulaciones grandes afectadas	1
1-3 articulaciones pequeñas afectadas	2
4-10 articulaciones pequeñas afectadas	3
> 10 articulaciones pequeñas afectadas	5
- Anormalidades serológicas (0-3)

FR y anti-CCP negativos	0
FR y/o anti-CCP positivos bajos	2
FR y/o anti-CCP positivos altos	3
- Elevación de reactantes de fase (0-1)

VSG y PCR normales	0
VSG y/o PCR elevadas	1
- Duración de la sintomatología (0-1)

<6 semanas	0
≥6 semanas	1

Figura 2. Conjunto y puntuación de variables para identificar a los pacientes con probabilidad de desarrollar AR (Gómez, 2011).

Para completar el diagnóstico de la enfermedad, se debe realizar una analítica de sangre que incluya hemograma, VSG, PCR, FR y ACPA siempre que sea posible (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

Los marcadores analíticos que nos sirven para conocer el diagnóstico y la evolución de la AR son los siguientes:

- Factor reumatoide: es un anticuerpo dirigido contra la fracción constante de la inmunoglobulina G. Los valores normales están entre 0 U/ml - 20 U/ml. Es positivo en un 70%-80% de los casos, pero es poco específico ya que un FR positivo también puede ser indicativo de otros trastornos autoinmunes, de infecciones o de cáncer. Aunque no supone un diagnóstico

definitivo, se ha observado que su presencia en sangre está asociada a un peor pronóstico y a un desarrollo más rápido de la enfermedad (Murillo et al., 2020).

- Anticuerpos frente a péptidos/proteínas citrulinadas: presentan un mejor balance sensibilidad/especificidad para el diagnóstico de la AR siendo uno de los marcadores serológicos más específicos. Suelen aparecer aunque el paciente aún no presente síntomas. Se consideran negativos aquellos valores menores de 7 U/ml (Scherer et al., 2020).

- Proteína C reactiva: es un reactante de fase aguda positivo que se eleva en casos de inflamación aguda, infección grave, traumatismos o enfermedades crónicas. Los valores normales están entre 0 mg/dl – 5,0 mg/dl (Atzeni et al., 2017).

- Velocidad de sedimentación globular: al igual que la PCR es un reactante de fase aguda, indicador de inflamación e infecciones entre otros. Los valores normales están entre 0 mm/h – 20,0 mm/h (Atzeni et al., 2017).

Hay varios índices que se han consolidado como variables fundamentales para valorar la actividad de la AR y que dan información sobre la evolución de la enfermedad y la respuesta al tratamiento:

- DAS 28: Disease Activity Score-28 o puntuación de la actividad de la enfermedad. El valor del índice DAS28 se calcula teniendo en cuenta número articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, VSG y valoración global del paciente de su estado de salud. Un valor inferior a 2,6 indica la remisión de la enfermedad (tabla 1), (Atzeni et al., 2017).

- SDAI: Simplified Disease Activity Index o índice de actividad de la enfermedad simplificado. Para calcular su valor, se incluyen: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad (escala visual análoga), valoración global del médico de la actividad de la enfermedad (escala visual análoga) y PCR. Un valor inferior o igual a 3,3 indica la remisión de la enfermedad (tabla 1), (Smolen et al., 2019).

- CDAI: Clinical Disease Activity Index o índice de actividad clínica de la enfermedad. Es la versión simplificada de SDAI ya que no tiene en cuenta valores analíticos. Para su cálculo incluye: número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas, valoración global del paciente de la actividad de la enfermedad y valoración global del médico de la actividad de la

enfermedad. Un valor menor o igual a 2,8 indica remisión de la enfermedad (tabla 1), (Smolen et al., 2019).

DAS 28	Remisión	< 2,6
	Actividad baja	≥ 2,6 a 3,2
	Actividad moderada	≥ 3,2 a 5,1
	Actividad alta	> 5,1
SDAI	Remisión	≤ 3,3
	Actividad baja	> 3,3 a 11
	Actividad moderada	> 11 a 26
	Actividad alta	> 26
CDAI	Remisión	≤ 2,8
	Actividad baja	> 2,8 a 10
	Actividad moderada	> 10 a 22
	Actividad alta	> 22

Tabla 1. Interpretación de los valores de los índices clínicos en AR. Elaboración propia.

1.1.2. Tratamiento

En el tratamiento de la AR es fundamental iniciar el tratamiento de forma temprana. El tiempo transcurrido entre el inicio de los síntomas y el inicio del tratamiento se ha ido reduciendo en los últimos años, sin embargo, todavía está lejos del objetivo ideal que consiste en iniciar la terapia con FAMEs en las primeras 12 semanas tras el inicio de la enfermedad (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018). A continuación, vamos a ver en qué consiste el tratamiento de la AR.

Tenemos tres grupos de fármacos que tenemos que diferenciar: los no FAME, los FAME y los corticoides.

- Los no FAME son empleados para el control de los brotes y la reducción de la sintomatología asociada a la artritis reumatoide. Pueden ser analgésicos no opiáceos (paracetamol y metamizol), opiáceos (codeína y tramadol) o AINEs (Rosales Rosado et al., 2022).
- Los FAME son un grupo heterogéneo de compuestos con diferentes mecanismos de acción que se utilizan en AR y que normalizan las funciones del sistema inmune que se ven alteradas en la AR por medio de mecanismos de inmunomodulación. Son capaces de frenar el curso de la enfermedad, su efecto es de larga duración, aunque su inicio de

acción es lento, por lo que suele emplearse terapia puente con corticoides (Scherer et al., 2020). Dentro de los FAME encontramos dos grupos:

- FAME sintéticos convencionales: metotrexato, leflunomida, hidroxicloroquina y sulfasalazina. Forman parte de la terapia de inicio (Rosales Rosado et al., 2022).
 - FAME biológicos: fármacos desarrollados para dirigirse a moléculas específicas. En este caso hay varios grupos, siendo los usados en AR los siguientes; Anti-TNF (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), Anti IL6 (tocilizumab, sarilumab), Anti CD20 (rituximab) y Anti CD28/CD80 (abatacept), (Littlejohn, Monrad, 2018).
 - FAME sintéticos dirigidos: también conocidos como pequeñas moléculas, inhibidores de JAK quinasas o jakinibs. Son fármacos sintéticos orales desarrollados para interactuar de manera específica con citoquinas que participan en la vía JAK-STAT. Actualmente hay cuatro comercializados que son: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib (Traves et al., 2021).
- Corticoides (prednisona, deflazacort, metilprednisolona): son fármacos con actividad antiinflamatoria e inmunosupresora, frecuentemente usados en combinación con FAMES. Se usan para el control de brotes a corto y medio plazo y como terapia puente hasta que el FAME produzca la acción. También se emplean de forma puntual como infiltraciones intraarticulares (Murillo et al., 2020).

En cuanto al esquema de tratamiento seguido en la artritis reumatoide según el grupo GUIPCAR, lo tenemos representado en la siguiente figura (figura 3) y explicado a continuación.

En pacientes diagnosticados de AR, se recomienda la utilización de dosis de glucocorticoides equivalentes a 10-30 mg/día como terapia de inicio en combinación con uno o varios FAME. Comúnmente, en el inicio se recurre a Metotrexato como primera línea dada su eficacia terapéutica y su conocido perfil de seguridad. En caso de intolerancia a MTX, una alternativa sería leflunomida (Littlejohn, Monrad, 2018).

En pacientes con fracaso a MTX en monoterapia o combinación con glucocorticoides, se recomienda indistintamente el uso de terapia combinada con FAME convencionales o un tratamiento biológico, en función de las características del paciente (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

En el caso de fracaso a FAMEs convencionales se recomienda el uso de terapia combinada, con un biológico o con terapia dirigida en función de las características del paciente. Cuando es necesario recurrir a la terapia biológica, los fármacos anti-TNF son los de primera línea siempre que sea posible (Littlejohn, Monrad, 2018).

En aquellos pacientes con indicación de tratamiento con FAME biológicos o FAME dirigidos en los que no se pueden utilizar combinaciones con FAME convencionales, el uso de inhibidores de JAK en monoterapia es una alternativa terapéutica adecuada (figura 3), (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

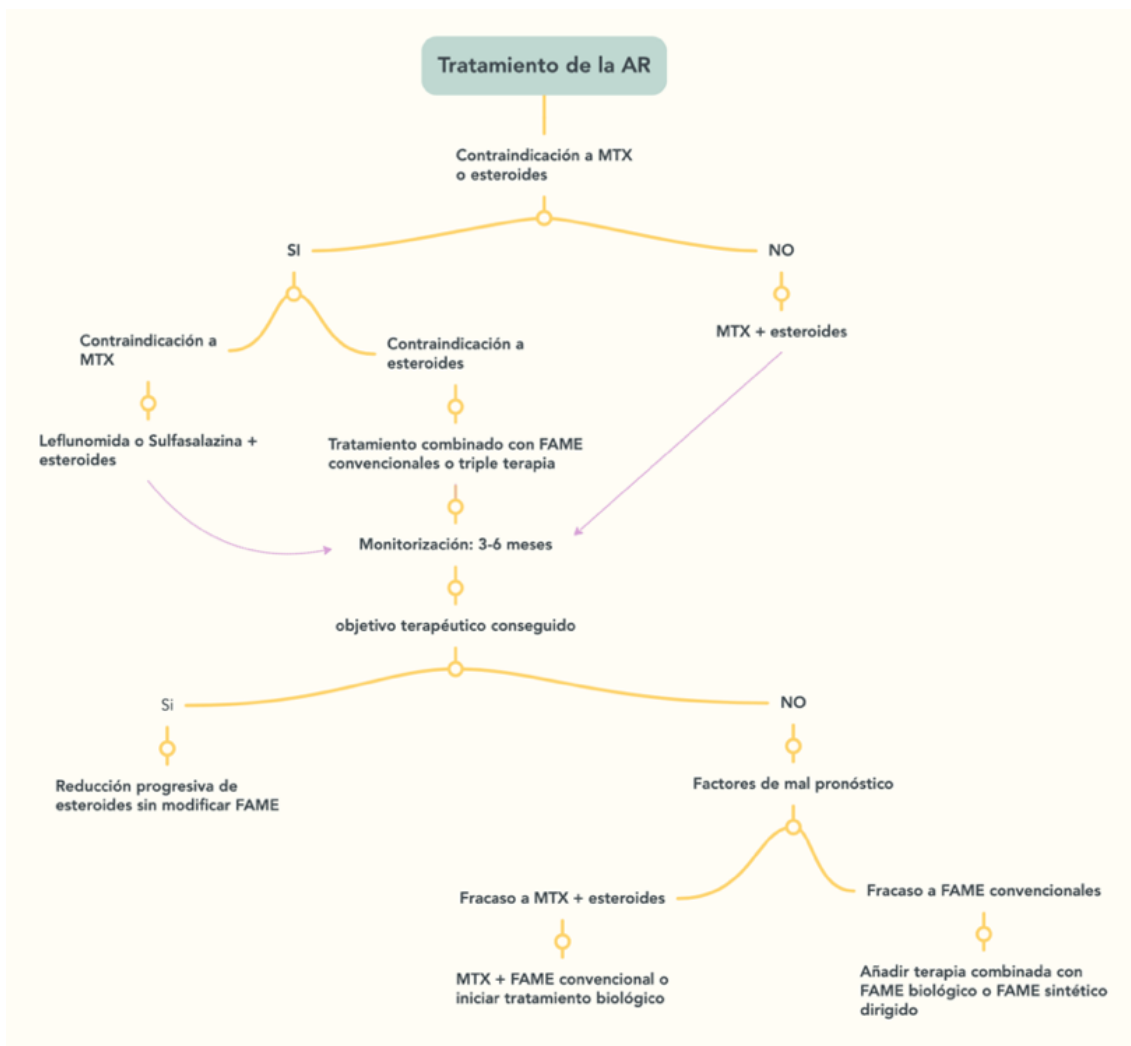


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de la Artritis reumatoide. Elaboración propia.

En esta patología también es importante el tratamiento no farmacológico. La educación sanitaria del paciente, la aplicación de intervenciones psicosociales y la proposición hábitos

saludables, unidos al tratamiento farmacológico, son de vital importancia para el manejo de la artritis reumatoide (Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide, 2018).

1.1.3. Inhibidores de JAK quinasas

Las quinasas activadas por Janus (JAK quinasas) son una familia de tirosina quinasas intracelulares que actúan como mediadores de la señalización de múltiples citoquinas y factores de crecimiento implicados en la patogénesis de enfermedades inflamatorias (Wang et al., 2020). La expresión incontrolada de citoquinas provoca una inflamación crónica que, en el caso de la AR, podría desembocar en la destrucción y deformidad de las articulaciones. Esta familia de JAK quinasas está formada por JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2 (Traves et al., 2021).

Las JAK quinasas y los transductores de señales y activadores de la transcripción (STAT) constituyen las vías JAK-STAT que son esenciales en el desarrollo de patologías inmunomediadas (Traves et al., 2021).

Los fármacos nombrados anteriormente como FAME sintéticos dirigidos son inhibidores selectivos de JAK quinasas (jakinibs). Surgen como necesidad de búsqueda de nuevas dianas terapéuticas en el tratamiento de la enfermedad, ya que siguen existiendo muchos pacientes que no alcanzan los objetivos terapéuticos con las terapias biológicas. Al bloquear la actividad de quinasas Janus e interrumpir por tanto la vía de señalización JAK-STAT, tienen utilidad en la modulación de la respuesta inmunitaria e inflamatoria implicadas en la AR (Wang et al., 2020).

Están indicados en el tratamiento de la AR activa de modera a grave. A diferencia de las terapias biológicas que actúan a nivel extracelular, los inhibidores de JAK actúan a nivel intracelular (Hodge et al., 2016).

El primer jakinib aprobado para el tratamiento de AR fue tofacitinib en el año 2017 y unos meses después fue aprobado baricitinib. Debido al interés en encontrar inhibidores más selectivos de JAK1 y JAK3, con una inhibición menor de JAK2, se desarrollaron upadacitinib y filgotinib siendo este último el que presenta el perfil más selectivo como inhibidor de JAK1 (AEMPS, IPT Tofacitinib, 2017), (AEMPS, IPT Filgotinib, 2022).

Las características principales de los fármacos inhibidores de JAK quinasas usados en AR están resumidas en la siguiente tabla (tabla 2):

	<i>TOFACITINIB</i>	<i>BARICITINIB</i>	<i>UPADACITINIB</i>	<i>FILGOTINIB</i>
<i>Mecanismo de acción</i>	Inhibidor reversible y competitivo de JAK1 y JAK3	Inhibidor reversible JAK1 y JAK2	Inhibidor JAK1	Inhibidor JAK1 muy selectivo
<i>Vía de adm</i>	Oral	Oral	Oral	Oral
<i>Pauta</i>	5mg/12h 5mg/24h	2mg/24h 4mg/24h	15mg/24h 30mg/24h	100mg/24h 200mg/24h
<i>Indicaciones</i>	AR, APs, EA, CU, AIJ	AR, Dermatitis atópica	AR, APs, EA, Dermatitis atópica	AR, CU
<i>Ajuste de dosis</i>	Insuficiencia hepática y renal	Insuficiencia hepática grave y renal	No	No
<i>Reacciones adversas</i>	Infecciones respiratorias de vías altas, herpes zoster, ITU, dolor de cabeza, diarrea, celulitis, aumento de transaminasas, linfopenia, neutropenia.	Infecciones del tracto respiratorio superior, ITU, herpes zoster, hipercolesterolemia, cefalea, náuseas, trombocitosis, aumento de transaminasas	Infecciones respiratorias de las vías altas, acné, herpes zoster, náuseas, hipercolesterolemia.	Infecciones del tracto respiratorio superior, náuseas, ITU, mareos.
<i>Contraindicaciones</i>	Hipersensibilidad, infecciones graves y activas o infecciones oportunistas, tuberculosis activa, insuficiencia hepática grave.	Hipersensibilidad, infecciones graves y activas o infecciones oportunistas, tuberculosis activa.	Hipersensibilidad, infecciones graves y activas o infecciones oportunistas, tuberculosis activa, Insuficiencia renal grave e insuficiencia hepática grave.	Hipersensibilidad, infecciones graves y activas o infecciones oportunistas, tuberculosis activa
<i>Embarazo</i>	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado	Contraindicado
<i>Interacciones</i>	Inhibidores o inductores CYP450 3A4 Antirreumáticos biológicos	Inmunosupresores potentes (tacrólimus, azatioprina, ciclosporina) Antirreumáticos biológicos	Inmunosupresores potentes (tacrólimus, azatioprina, ciclosporina) Inhibidores o inductores CYP3A4 Antirreumáticos biológicos	Inmunosupresores potentes (tacrólimus, azatioprina, ciclosporina) Antirreumáticos biológicos

Tabla 2. Características principales de fármacos inhibidores de JAK quinasas en el tratamiento de AR (AEMPS, IPT Tofacitinib, 2017), (AEMPS, IPT Baricitinib, 2017), (AEMPS, IPT Upadacitinib, 2020), (AEMPS, IPT Filgotinib, 2022), (AEMPS, 2017), (AEMPS, 2017), (AEMPS, 2020), (AEMPS, 2019).

A continuación, el estudio se centra en los inhibidores de JAK quinasas ya que representan una línea de tratamiento en la AR relativamente novedosa, existiendo la necesidad de evaluar más a fondo su seguridad y su eficacia en vida real.

2. OBJETIVOS

El objetivo principal del presente trabajo es evaluar la eficacia y la seguridad en vida real de los fármacos inhibidores de JAK quinasas (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib) en pacientes diagnosticados de artritis reumatoide tratados en un hospital de tercer nivel.

Como objetivos secundarios encontramos:

- Describir la evolución de la enfermedad, evaluando la evolución de los índices clínicos a lo largo del tiempo.
- Determinar los motivos de discontinuación del tratamiento en aquellos pacientes en los que haya sido necesario.
- Conocer las terapias biológicas utilizadas como tratamiento previo antes de recurrir a la administración de jakinibs.
- Obtener información sobre las reacciones adversas y alteraciones analíticas.

3. METODOLOGÍA

3.1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y unicéntrico, llevado a cabo en un hospital de tercer nivel perteneciente al Sistema Sanitario Público de Andalucía.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide que iniciaron tratamiento con tofacitinib, baricitinib, upadacitinib o filgotinib entre octubre de 2017 a febrero de 2022. Se excluyeron a aquellos pacientes (figura 4):

- Cuyo diagnóstico era una patología reumática diferente a AR.
- No contaban con al menos el 50% de las variables del estudio.
- Comenzaron el tratamiento en un ensayo clínico o en un hospital diferente al de realización del estudio.

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables antropométricas: edad y sexo.

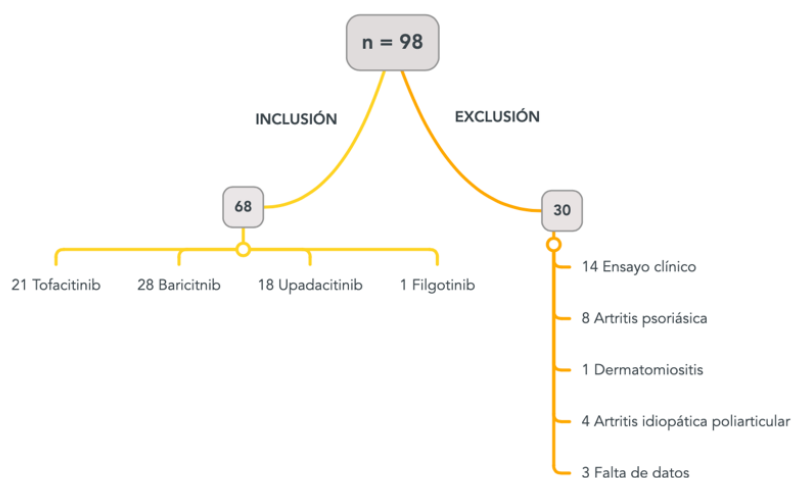


Figura 4. Algoritmo de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio. Elaboración propia.

3.2. Procedimiento

Los datos antropométricos y clínicos de los pacientes se obtuvieron de la Historia Clínica Digital (DIRAYA) y el tratamiento farmacológico del programa de prescripción electrónica ATHOS™ Pharma. El estudio se inició identificando en el programa Athos a los pacientes que habían usado inhibidores de JAK quinasas en el periodo de tiempo anteriormente mencionado. Para conocer el resultado de las pruebas analíticas se utilizó el visor provincial de analíticas (ATOM). El

programa utilizado para la recogida, análisis y visualización de datos fue Microsoft Excel y para el análisis estadístico IBM® SPSS® Statistics.

3.3. Variables

Para evaluar la eficacia, se midieron las siguientes variables clínicas: DAS28, PCR y VSG. En el caso de que el DAS28 no viniera reflejado en la historia clínica, se calculó utilizando una calculadora validada, introduciendo los datos que conforman este índice (PCR, número de articulaciones dolorosas, número de articulaciones inflamadas y EVA de salud del paciente). Estas variables fueron recogidas al inicio del tratamiento, a los 6 meses y a los 12 meses ya que es el periodo de tiempo en el que los reumatólogos citan a los pacientes, y el tiempo en el que se suele valorar la eficacia en la mayoría de los ensayos clínicos.

Para determinar la seguridad, se recogieron los valores analíticos que pueden verse afectados por estos tratamientos, como son: transaminasas (ALT y AST), neutrófilos, linfocitos, leucocitos, hemoglobina, colesterol y triglicéridos. Se definieron las alteraciones de laboratorio de acuerdo con valores límite de la normalidad (VLN) y especificaciones de ficha técnica. Los datos se anotaron a los 3 meses, 6 meses, 9 meses y 12 meses de tratamiento. Esto se hizo así ya que la seguridad de estos fármacos es valorada por los especialistas cada 3 meses, revisando el médico de atención primaria las analíticas que no coinciden con las citas cada 6 meses en reumatología. Por otra parte, a estos mismos intervalos de tiempo, se registraron las reacciones adversas sufridas por los pacientes y las discontinuaciones de tratamientos como consecuencia de algún efecto adverso acontecido.

3.4. Análisis estadístico

La estadística descriptiva está mostrada en proporciones, medias, medianas y rangos intercuartílicos (RIC). Para el análisis estadístico se usó el software SPSS® anteriormente mencionado.

En cada grupo de pacientes tratados con cada fármaco, se realizó la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk para muestras de menos de 50 pacientes, para saber si se debía usar estadística paramétrica o no paramétrica.

Se estudió si la disminución en el DAS28 a lo largo de los 6 y 12 meses de tratamiento era estadísticamente significativa en los tres fármacos, usándose la prueba de t-student para muestras relacionadas. Se consideraron estadísticamente significativos aquellos resultados con $p < 0,05$.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Generalidades

Se incluyeron 68 pacientes, 57 mujeres (83,8%) y 11 hombres (16,2%), con una mediana de edad de 47,5 años. El rango de edad de los pacientes fue de 25 a 82 años. La distribución exacta por edad se puede observar en el siguiente gráfico (figura 5).

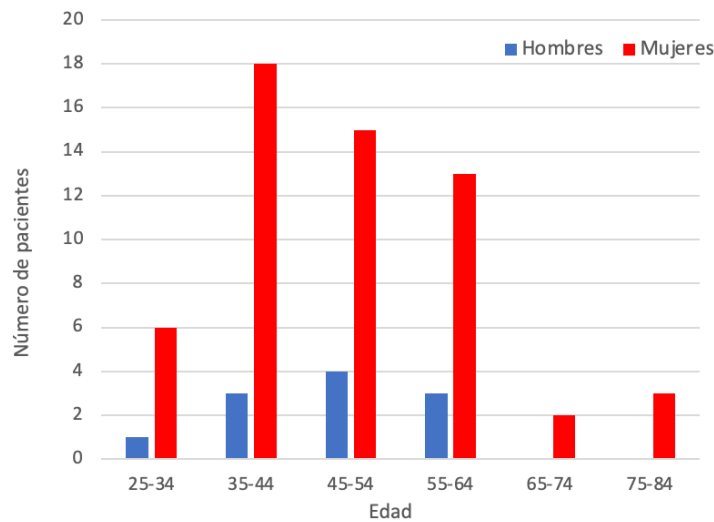


Figura 5. Número de casos de AR frente al intervalo de edad de los pacientes distinguidos por sexo. Elaboración propia.

Un 17,6% de los pacientes (n = 12) no utilizaron FAME biológico tras el fracaso del FAME convencional, sino que pasaron directamente a recibir inhibidores de JAK. Por el contrario, un 82,4% (n = 56) recibieron terapia biológica previa. Los diferentes fármacos biológicos y su proporción de uso se muestran en la siguiente figura (figura 6).

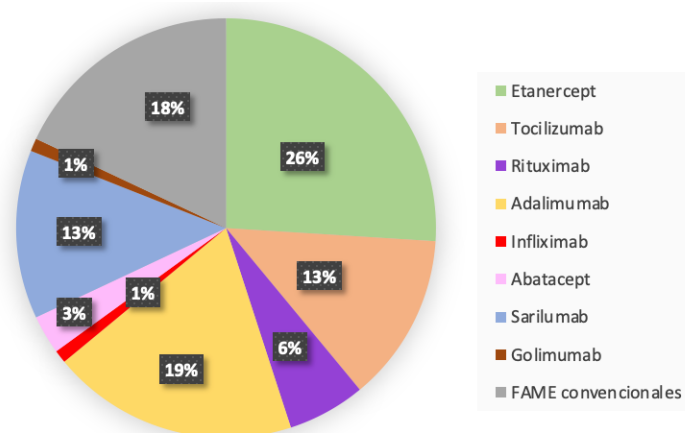


Figura 6. Proporción de fármacos biológicos usados antes de inhibidores de JAK quinasas en función del número de pacientes. Elaboración propia.

Tal y como se muestra en la figura 7 (figura 7), un 69% de los pacientes usaron fármacos inhibidores de JAK quinasas en monoterapia, mientras que un 31% lo hicieron en combinación con MTX en algún momento durante el tratamiento.

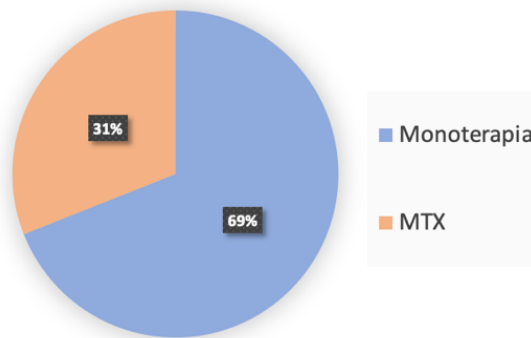


Figura 7. Porcentaje de pacientes en tratamiento con jakinibs en monoterapia o combinado con MTX. Elaboración propia.

De los 68 pacientes incluidos en el estudio, 21 recibieron tofacitinib, 28 baricitinib, 18 upadacitinib y 1 filgotinib. A continuación, analizaremos la eficacia y seguridad de cada uno de ellos.

4.2. Tofacitinib

4.2.1. Características sociodemográficas de los pacientes.

Se incluyeron 21 pacientes, 90,5% mujeres, con una mediana de edad de 64 años (RIC: 55-72). La distribución por sexo y edad se muestra en el siguiente gráfico (figura 8).

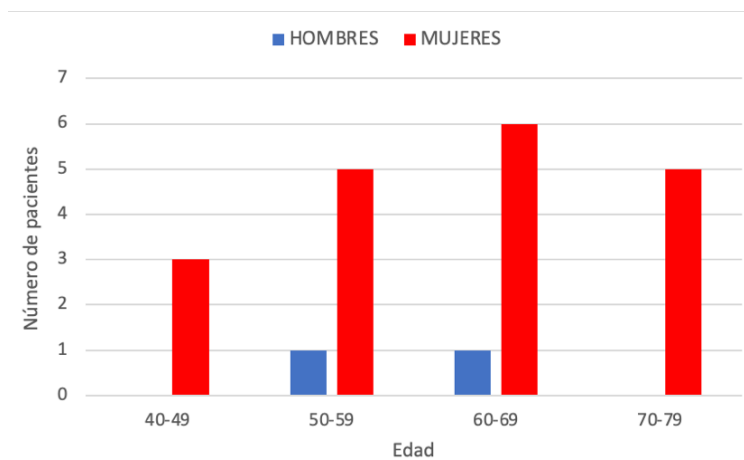


Figura 8. Número de pacientes con tofacitinib frente al intervalo de edad, distinguido por sexo. Elaboración propia.

4.2.2. Análisis del tratamiento farmacológico.

Todos los pacientes habían estado anteriormente con FAME convencionales. El 38,1% de los pacientes (n = 8) recibieron tofacitinib en segunda/tercera línea tras fallo de tratamiento biológico, mientras que el 52,4% (n = 11) lo usó tras fracaso a tres o más terapias biológicas.

Dos pacientes lo recibieron sin haber recibido antes un biológico, en un caso por fobia a la administración subcutánea y en el otro caso por intolerancia a DMARDS.

Resumiendo, tofacitinib se usó como primera línea en el 9,5% de los casos (n = 2), segunda línea en el 14,3% (n = 3) y tercera línea o más en el 76,2% (n = 16).

El 33,3% de los pacientes recibía tratamiento con un FAME convencional en asociación.

El 42,9% del total de pacientes continúa en tratamiento con tofacitinib en el momento de la revisión, mientras que el 57,1% discontinuó el tratamiento debido a:

- Fracaso terapéutico: 25% (n = 3)
- Reacciones adversas: 50% (n = 6)
- Intolerancia: 8,3% (n = 1)
- Aparición de enfermedad oncológica: 16,7% (n = 2)

Un 14,3% de los pacientes (n = 3) requirieron disminución de dosis de 5mg/12h a 5mg/24h en algún momento durante el tratamiento debido a problemas de seguridad.

La media de tiempo de duración del tratamiento con tofacitinib fue de $32,7 \pm 8,7$ meses.

4.2.3. Eficacia

El dato medio de DAS28 a los 6 meses de tratamiento fue de $3,64 \pm 1,31$ y a los 12 meses de $3,71 \pm 1,42$.

El 10% de los pacientes tenían un DAS28 < 2,6 al inicio del tratamiento con tofacitinib.

El 19% (n = 4) de los pacientes alcanzaron la remisión (entendida como DAS28 < 2,6) a los 6 meses de tratamiento mientras que el 33,3% (n = 7) alcanzó la remisión tras un año de tratamiento.

En el siguiente gráfico (figura 9) se observa la distribución de todos los pacientes en función del control de la enfermedad, teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento.

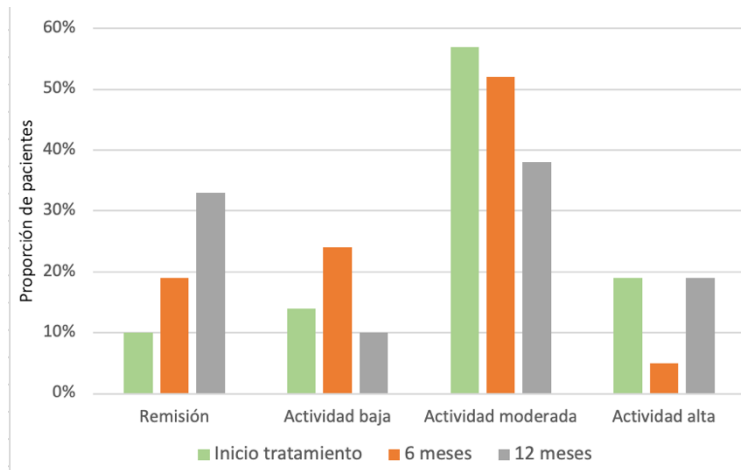


Figura 9. Estado de la enfermedad en los pacientes en tratamiento con tofacitinib. Elaboración propia.

Como se observa en la figura (figura 10), el 38,1% de los pacientes presentaron niveles normales de PCR (entre 0 mg/l y 5 mg/l) a los 6 meses de tratamiento mientras que el 61,9% tenían los niveles elevados. A los 12 meses, un 33,3% de los pacientes presentaban niveles normales mientras que el 66,7% tenían niveles por encima de 5 mg/l.

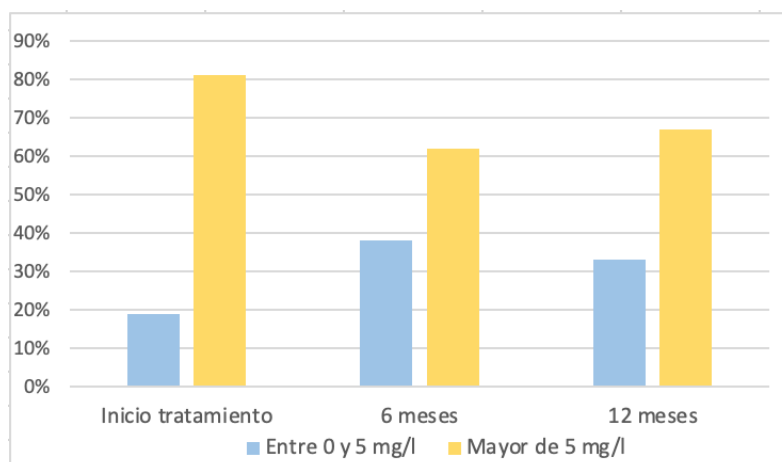


Figura 10. Proportión de pacientes con tofacitinib (eje Y) en relación con los niveles de PCR durante el tratamiento (eje X). Elaboración propia.

Los valores de VSG fueron elevados en un 61,9% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento mientras que el 38,1% presentaban los valores normales (entre 0 mm/h y 20 mm/h). A los 12 meses, el 52,4% de los pacientes presentó niveles elevados mientras que el 47,6% tenían valores en rango. En la siguiente figura (figura 11), se muestra la distribución exacta de los pacientes en función de los valores de VSG.

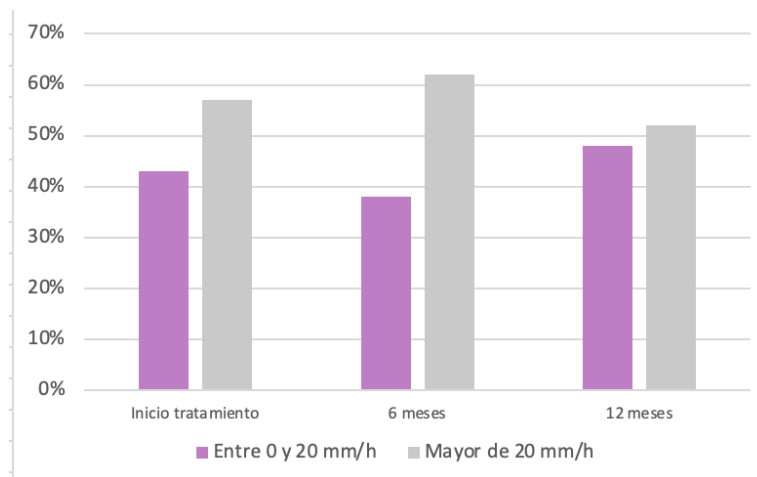


Figura 11. Proporción de pacientes con tofacitinib (eje Y) en relación con los niveles de VSG durante el tratamiento (eje X). Elaboración propia.

Un 14,3% de los pacientes (n = 3) suspendieron tofacitinib por fracaso terapéutico, dos de ellos a los 6 meses de iniciarlo y otro a los 14 meses de tratamiento.

Tras comprobar que los valores de DAS28 a los 6 y 12 meses seguían una distribución normal (test de Shapiro), se aplicó la prueba T-student para muestras relacionadas y se comprobó que la disminución en el DAS28 a los 6 y 12 meses no fue estadísticamente significativa ($p=0,097$ y $p=0,152$, respectivamente).

4.2.4. Seguridad

El 28,6% de los pacientes (n = 6) suspendieron tofacitinib por efectos adversos.

El 66,7% de los pacientes (n = 14) sufrieron reacciones adversas en algún momento durante el tratamiento con tofacitinib, siendo las que aparecieron con mayor frecuencia infecciones (16,7%) e hipercolesterolemia (16,7%).

La siguiente figura (figura 12) muestra la distribución de las reacciones adversas y su frecuencia de aparición. Un 28,6% de los pacientes (n = 4) experimentaron más de una reacción adversa, siendo el total de reacciones recogidas de 18.

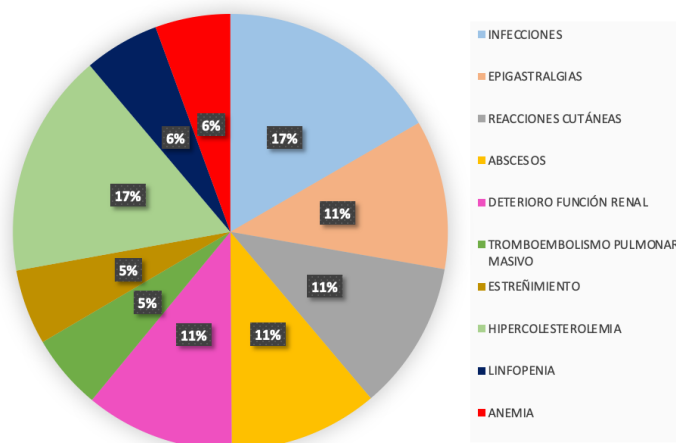


Figura 12. Distribución de reacciones adversas por frecuencia de aparición durante el tratamiento con tofacitinib. Elaboración propia.

En cuanto a la aparición de infecciones, las que se observaron fueron: ITUs (5,6%), infecciones de las vías respiratorias altas (5,6%) y herpes zoster (5,6%).

Un 11,1% de los pacientes (n = 2) experimentaron epigastralgias y la misma proporción mostraron abscesos y reacciones cutáneas. Un paciente experimentó un evento cardíaco grave, un tromboembolismo pulmonar masivo.

En cuanto a las alteraciones analíticas:

- Un 4,8% de los pacientes (n = 1) presentaba niveles de transaminasas elevados, tanto ALT (> 41 U/L) como AST (> 37 U/L), a los 12 meses de tratamiento y un 4,8% (n = 1) a los 6 meses de tratamiento con tofacitinib.
- Un 7,1% de los pacientes (n = 1) presentaba niveles de triglicéridos elevados (> 150 mg/dl) a los 3 meses, un 7,1% a los 9 meses y un 21,4% (n = 3) a los 12 meses de tratamiento.
- Un 6,67% de los pacientes (n = 1) presentaban niveles de colesterol elevados (> 200 mg/dl) a los 3 meses de tratamiento, un 20% (n = 3) a los 6 meses, un 6,67% a los 9 meses y un 13,3% (n = 2) a los 12 meses.
- Un 4,8% de los pacientes (n = 1) presentaba linfopenia (linfocitos < 1 * 10³ / microlitros) a los 6 meses, 9 meses y 12 meses de tratamiento.
- Un 4,8% de los pacientes (n = 1) sufrieron anemia a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento.

Ninguna de estas alteraciones analíticas supuso una discontinuación del tratamiento.

4.3. Baricitinib

4.3.1. Características sociodemográficas de los pacientes.

Se incluyeron 28 pacientes, 78,6% mujeres, con una mediana de edad de 69 años (RIC: 62-76). La distribución por sexo y edad se muestra en el siguiente gráfico (figura 13).

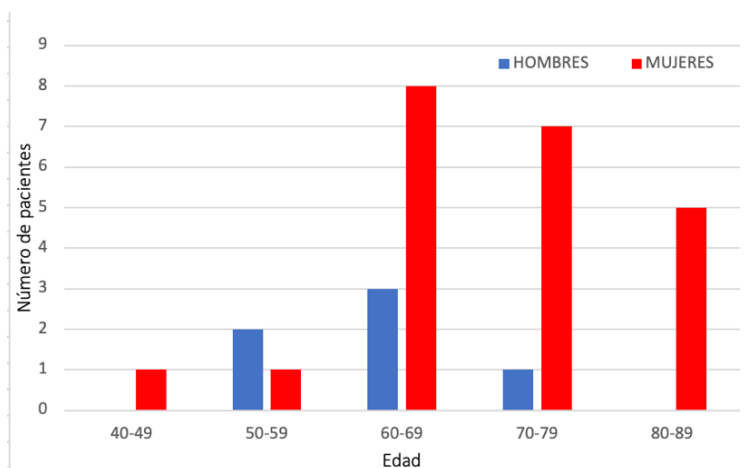


Figura 13. Número de pacientes con baricitinib frente al intervalo de edad, distinguido por sexo. Elaboración propia.

4.3.2. Análisis del tratamiento farmacológico.

Todos los pacientes habían estado anteriormente con FAME convencionales. El 50% de los pacientes (n = 14) recibieron baricitinib en segunda/tercera línea y el 17,8% (n = 5) tras fallo a tres o más líneas de tratamiento biológico. Un 32,1% de los pacientes (n= 9) recibieron baricitinib sin haber pasado por fármacos biológicos, algunos de los motivos que se recogieron fueron:

- Fobia a fármacos de administración parenteral: 11,1% (n = 1)
- Contraindicación: 11,1% (n = 1)

Resumiendo, baricitinib se usó como primera línea en el 32,1% de los casos, segunda línea en el 32,1% (n = 9) y tercera línea o más en el 35,7% (n = 10).

El 35,7% de los pacientes recibía tratamiento con un FAME convencional en asociación.

El 71,4% del total de pacientes continúa en tratamiento en el momento de la revisión. Un 28,6% de los pacientes discontinuó el tratamiento con baricitinib debido a:

- Fallo terapéutico: 12,5% (n = 1).

- Reacciones adversas: 62,5% (n = 5).
- Intolerancia: 25% (n = 2).

En este caso, los pacientes con enfermedad oncológica solo discontinuaron el tratamiento de forma temporal, durante unos meses, debido a intervenciones quirúrgicas.

Un 21,4% de los pacientes (n = 6) requirieron disminución de dosis de 4mg/24h a 2mg/24h en algún momento durante el tratamiento, por motivos como remisión de la enfermedad (10,7%) y RAM (10,7%).

Un 10,7% de los pacientes (n = 2) requirieron aumento de dosis de 2mg/24h a 4mg/24h debido a empeoramiento de los síntomas de la AR.

La media de tiempo de duración del tratamiento con baricitinib fue de $40,8 \pm 13,6$ meses.

4.3.3. Eficacia

El dato medio de DAS28 a los 6 meses de tratamiento fue de $3,28 \pm 1,24$ y a los 12 meses de $3,0 \pm 1,25$.

El 32,1% de los pacientes alcanzó la remisión (entendida como DAS28 < 2,6) a los 6 meses de tratamiento mientras que el 42,9% alcanzó la remisión tras un año de tratamiento.

En el siguiente gráfico (figura 14) se observa la distribución de todos los pacientes en función del control de la enfermedad, teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento.

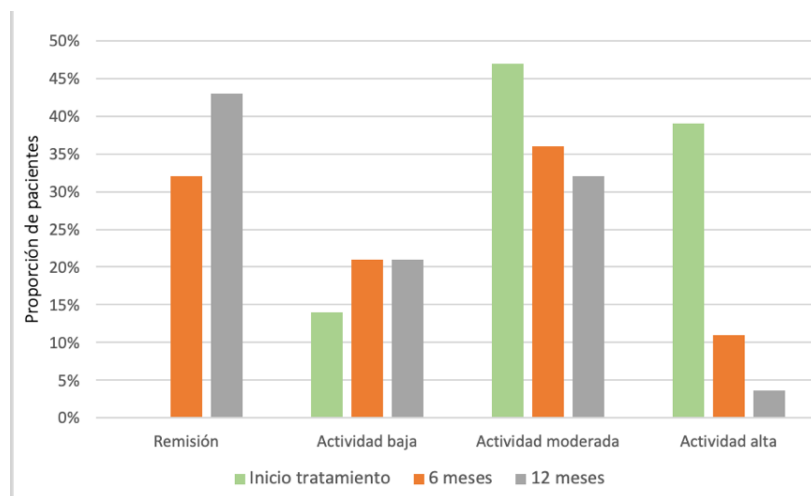


Figura 14. Estado de la enfermedad en los pacientes en tratamiento con baricitinib. Elaboración propia.

Como se observa en la figura (figura 15), el 46,4% de los pacientes presentaban niveles normales de PCR (entre 0 mg/l y 5 mg/l) a los 6 meses de tratamiento mientras que el 53,6% tenían los niveles elevados. A los 12 meses, se mantienen igual que a los 6 meses, un 46,4% de los pacientes presentaron niveles normales mientras que el 53,6% tenían niveles elevados.

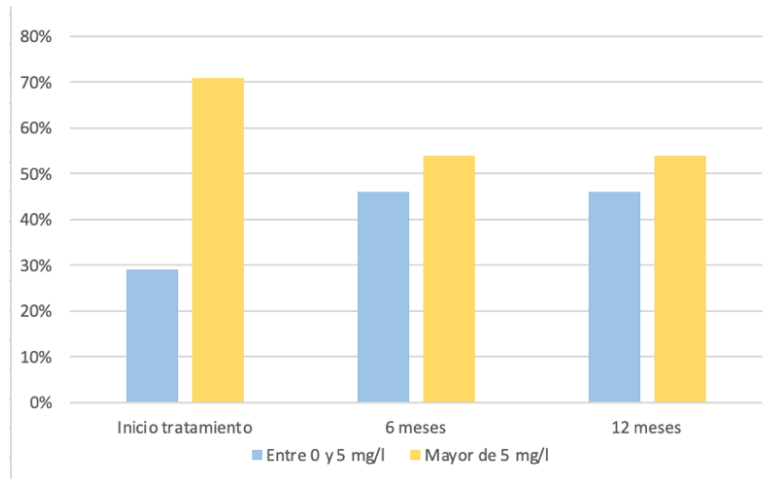


Figura 15. Proporción de pacientes con baricitinib (eje Y) en relación con los niveles de PCR durante el tratamiento (eje X). Elaboración propia.

Los valores de VSG se vieron elevados en un 60,7% de los pacientes a los 6 meses de tratamiento mientras que el 39,3% presentaron los valores normales (entre 0 mm/h y 20 mm/h). A los 12 meses, el 66,7% de los pacientes presentó niveles elevados mientras que el 33,3% tenían valores normales. En la siguiente figura (figura 16) se muestra la distribución exacta de los pacientes en función de los valores de VSG.

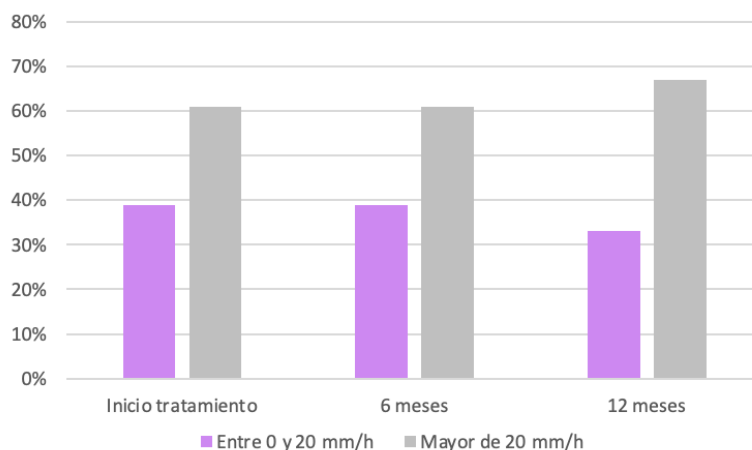


Figura 16. Proporción de pacientes con baricitinib (eje Y) en relación con los niveles de VSG durante el tratamiento (eje X). Elaboración propia.

Un 3,6% de los pacientes (n = 1) suspendieron baricitinib por fracaso al tratamiento.

Tras comprobar que los valores de DAS28 a los 6 y 12 meses seguían una distribución normal (test de Shapiro), se aplicó la prueba T-student para muestras relacionadas y se comprobó que la disminución en el DAS28 a los 6 y 12 meses fue estadísticamente significativa en ambos casos ($p = 0,001$ y $p = 0,03$, respectivamente).

4.3.4. Seguridad

El 17,9% de los pacientes ($n = 5$) suspendieron baricitinib por efectos adversos.

El 75% de los pacientes ($n = 21$) sufrieron reacciones adversas en algún momento durante el tratamiento con baricitinib, siendo las que aparecieron con mayor frecuencia las infecciones (37,5%).

En la siguiente figura (figura 17) se muestra la distribución de las reacciones adversas y su frecuencia de aparición. Un 39,3% ($n = 11$) de los pacientes experimentaron más de 1 reacción adversa, siendo por tanto el total reacciones recogidas de 32.

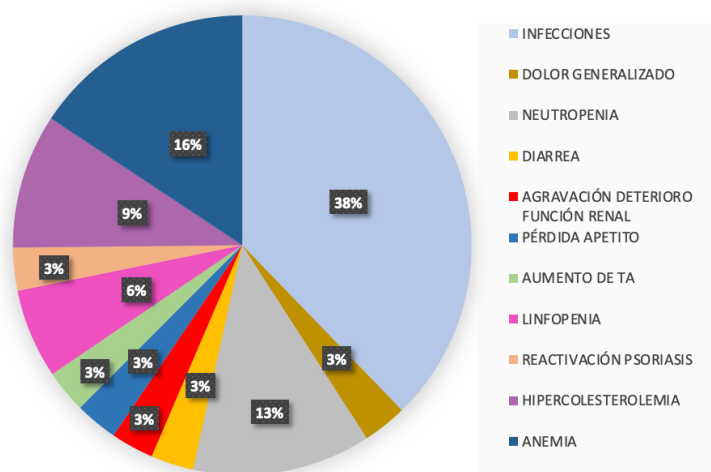


Figura 17. Distribución por frecuencia de aparición de las reacciones adversas durante el tratamiento con baricitinib. Elaboración propia.

En cuanto a la aparición de infecciones, las que se observaron fueron: ITUs (9,4%), infecciones de las vías respiratorias altas (15,6%) y herpes zoster (12,5%).

Un 3,1% de los pacientes ($n = 1$) experimentaron diarrea y la misma proporción presentó aumento de la tensión arterial, pérdida del apetito, y reactivación de psoriasis.

En cuanto a las alteraciones analíticas:

- Un 3,6% de los pacientes (n = 1) presentaron niveles de transaminasas elevados (> 41 U/L) a los 6 meses de tratamiento y un 3,6% de los pacientes (n = 1) a los 9 meses.
- Un 5,3% de los pacientes (n = 1) presentaba los triglicéridos elevados (> 150 mg/dl) a los 3 meses de tratamiento, un 5,3% (n = 1) a los 6 meses, un 15,8% (n = 3) a los 9 meses y un 10,5% (n = 2) a los 12 meses de tratamiento.
- Un 10,5% de los pacientes (n = 2) tenían niveles altos de colesterol (> 200 mg/dl) a los 3 meses de tratamiento, un 5,3% a los 9 meses y un 10,5% (n = 2) a los 12 meses.
- Un 4,8% de los pacientes (n = 1) presentaba neutropenia (neutrófilos < $2 * 10^3$ / microlitros) a los 9 meses y un 4,8% a los 12 meses.
- Un 4,8% de los pacientes (n = 1) presentaba linfopenia (linfocitos < $1 * 10^3$ / microlitros) a los 3 meses y a los 12 meses de tratamiento.
- Un 19% de los pacientes (n = 4) tenían anemia a los 3 meses de tratamiento, un 4,8% (n = 1) a los 6 meses, un 4,8% a los 9 meses y un 19% a los 12 meses.

Ninguna de estas alteraciones analíticas supuso una discontinuación del tratamiento.

4.4. Upadacitinib

4.4.1. Características sociodemográficas de los pacientes.

Se incluyeron 18 pacientes, 88,9% mujeres, con una mediana de edad de 64,5 años (RIC: 56-69).

La distribución por sexo y edad se muestra en el siguiente gráfico (figura 18).

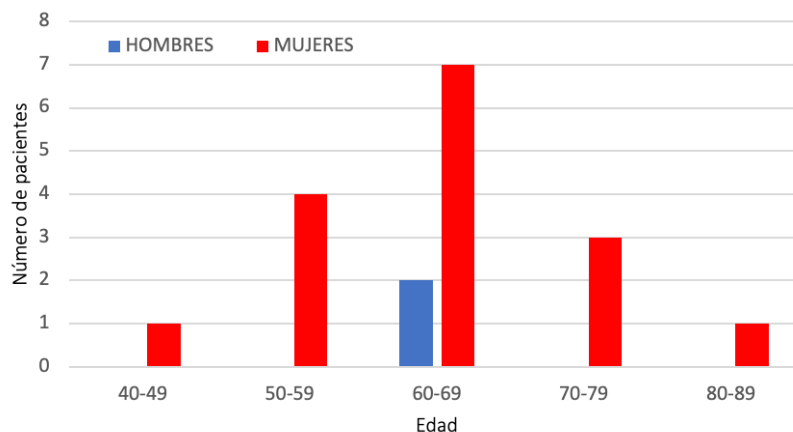


Figura 18. Número de pacientes con upadacitinib frente al intervalo de edad, distinguido por sexo. Elaboración propia.

4.4.2. Análisis del tratamiento farmacológico.

Todos los pacientes habían estado anteriormente con FAME convencionales. El 61,1% de los pacientes (n = 11) recibieron upadacitinib en segunda/tercera línea tras fármaco biológico y el 38,9% (n = 7) tras fallo a 3 o más líneas de tratamiento biológico.

Resumiendo, upadacitinib no se usó como primera línea en ningún paciente, como segunda línea en el 22% (n = 4) y tercera línea o más en el 78% (n = 14).

El 22,2% de los pacientes recibía tratamiento con un FAME convencional en asociación.

El 83,3% del total de pacientes continúa en tratamiento en el momento de la revisión. Un 16,7% de los pacientes (n = 3) discontinuó el tratamiento con upadacitinib, debido en todos los casos a fallo terapéutico.

Ningún paciente necesitó disminución de la dosis.

La media de tiempo de duración del tratamiento con upadacitinib fue de $8,7 \pm 3,8$ meses.

4.4.3. Eficacia

El dato medio de DAS28 a los 6 meses de tratamiento fue de $2,9 \pm 1,31$ en el 78% de los pacientes. El 22% restante, ha estado 3 meses en tratamiento hasta la fecha de revisión por lo que se determinó un promedio de DAS28 a los 3 meses de $2,7 \pm 0,98$.

Solo contábamos con valor de DAS28 a los 12 meses de tratamiento en el 39% de los pacientes (n = 7), y se obtuvo un valor medio de $3,22 \pm 1,51$.

El 16,7% de los pacientes (n = 3) tenían un DAS28 < 2,6 al inicio del tratamiento con upadacitinib. De los 14 pacientes que estuvieron 6 meses en tratamiento, el 50% alcanzó la remisión (entendida como DAS28 < 2,6) mientras que de los 7 pacientes que completaron un año tratamiento, el 42,8% (n = 3) alcanzó la remisión. De los 4 pacientes que hasta el momento llevaban 3 meses de tratamiento, el 50% se encontraba en remisión.

En el gráfico siguiente (figura 19) se observa la distribución de todos los pacientes en función del control de la enfermedad teniendo en cuenta el tiempo de tratamiento.

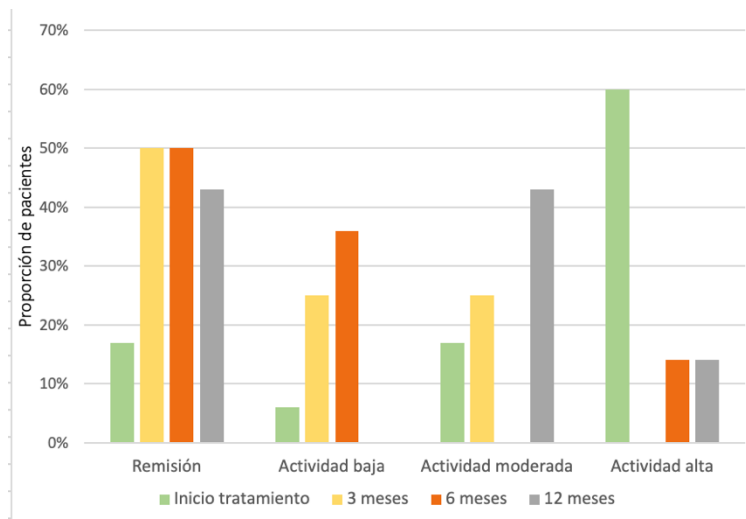


Figura 19. Estado de la enfermedad de los pacientes en tratamiento con upadacitinib. Elaboración propia.

Como se observa en el gráfico (figura 20), el 57,1% de los pacientes (n = 8) presentaron niveles normales de PCR (entre 0 mg/l y 5 mg/l) a los 6 meses de tratamiento mientras que el 42,9% (n = 6) tenían los niveles elevados. A los 12 meses, un 71,4% de los pacientes (n = 5) presentaron niveles normales mientras que el 28,6% (n = 2) tenían niveles elevados. En el gráfico (figura 20), se incluyen a los pacientes que solo estuvieron en tratamiento con upadacitinib durante 3 meses hasta la fecha actual, de los cuales el 100% presentaba niveles normales de PCR.

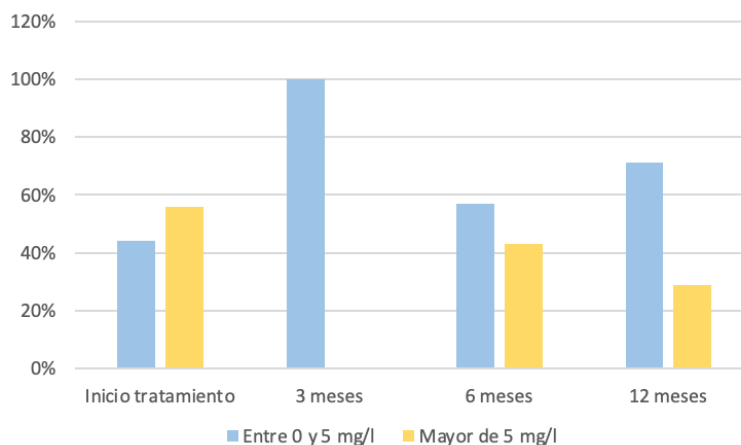


Figura 20. Proporción de pacientes con upadacitinib (eje Y) en relación con los niveles de PCR durante el tratamiento (eje X). Elaboración propia.

Los valores de VSG se vieron elevados en un 46,2% de los pacientes (n = 6) a los 6 meses de tratamiento mientras que un 53,8% (n = 7) presentaron los valores normales (entre 0 mm/h y 20 mm/h). A los 12 meses, un 66,67% de los pacientes (n = 4) presentó niveles elevados mientras

que el 33,3% (n = 2) tenían valores normales. De los pacientes que estuvieron en tratamiento durante 3 meses hasta el momento, un 75% (n = 3) mostraron niveles normales. En el gráfico (figura 21) se muestra la distribución de los pacientes en función de los valores de VSG.

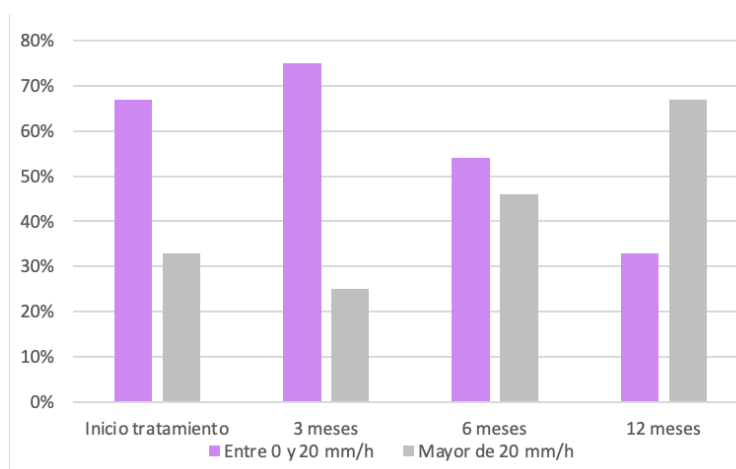


Figura 21. Proporción de pacientes con upadacitinib (eje Y) en relación con los niveles de VSG durante el tratamiento (eje X). Elaboración propia.

El 100% de los pacientes (n = 3) que suspendieron el tratamiento con upadacitinib lo hicieron por un fracaso terapéutico. Dos de los pacientes estuvieron en tratamiento durante 4 meses y el otro paciente durante 12 meses.

Tras comprobar que los valores de DAS28 a los 6 meses seguían una distribución normal (test de Shapiro), se aplicó la prueba T-student para muestras relacionadas y se comprobó que la disminución en el DAS28 a los 6 meses fue estadísticamente significativa (p=0,001). No se calculó para 12 meses ya que solo un 38,9% de los pacientes (n = 7) llevaban este tiempo con el tratamiento.

4.4.4. Seguridad

Ningún caso de suspensión de tratamiento con upadacitinib fue debido a las reacciones adversas, sin embargo, el 22,2% de los pacientes (n = 4) sufrieron reacciones adversas en algún momento. Las únicas reacciones adversas que aparecieron fueron alteraciones analíticas:

- Un 5,6% de los pacientes (n = 1) sufrieron un aumento de AST (> 37 U/L).

- Un 16,7% de los pacientes (n = 2) presentaron niveles de colesterol elevados (> 200 mg/dl) a los 3 meses de tratamiento, un 8,3% (n = 1) a los 6 meses, un 16,7% a los 9 meses y un 8,3% a los 12 meses de tratamiento.
- Un 5,6% de los pacientes (n = 1) sufrieron neutropenia (neutrófilos < $2 \cdot 10^3$ / microlitros) a los 3 meses de tratamiento, un 5,6% a los 6 meses y un 5,6% a los 12 meses.
- En un 5,6% de los pacientes (n = 1) apareció linfopenia (linfocitos < $1 \cdot 10^3$ / microlitros) a los 3 meses de tratamiento.
- Un 5,6% de los pacientes (n = 2) tenían anemia a los 3 meses de tratamiento y un 5,6% a los 9 meses.

En resumen, un 22,2% de los pacientes (n = 4) sufrieron alteraciones del hemograma siendo un 11,1% (n = 2) de neutropenia, un 5,6% (n = 1) de linfopenia y un 5,6% (n = 1) de anemia.

En los pacientes con aumento de las transaminasas, en ningún caso fue motivo de discontinuación del tratamiento.

4.5. Filgotinib

El uso de filgotinib para el tratamiento de AR, solo fue propuesto para un paciente varón, hasta la fecha actual, a la edad de 54 años y con un DAS28 al inicio de 3,35 (AR con actividad baja). Sin embargo, todavía no ha iniciado el tratamiento por lo que no se ha podido valorar la seguridad ni la eficacia del tratamiento. En este caso, filgotinib se eligió primera línea de tratamiento debido a que se buscó un tratamiento de administración oral.

4.6. Discusión de los resultados

En cuanto a las características sociodemográficas, la edad media de los pacientes al inicio de la enfermedad fue de 47,5 años. En todas las franjas de edad hay más mujeres que hombres; datos similares a los recogidos en estudios como el realizado por Horta-Baas et al., (Horta-Baas et al., 2017). Los resultados obtenidos nos llevan a pensar que estamos ante una patología con mayor prevalencia en mujeres, al igual que se observa en estudios previos como el de Silva-Fernández et al., (Silva-Fernández et al., 2020).

Las características de los pacientes con tofacitinib, baricitinib y upadacitinib eran muy parecidas en cuanto a edad y sexo, siendo el grupo de baricitinib ligeramente más mayor y el grupo de

tofacitinib el que contaba con mayor proporción de mujeres, datos muy similares a los que presentaron los sujetos del estudio de González-Freire et al., (González-Freire et al., 2021).

La mayoría de los pacientes incluidos en el estudio recibieron un FAME biológico antes de iniciar tratamiento con el inhibidor de JAK, siendo el grupo de fármacos biológicos usado con más frecuencia el de los anti-TNF. Es lógico este resultado ya que es el grupo más costo-efectivo dentro de los biológicos usados en AR y el que recomiendan la mayoría de las guías.

Al igual que en el estudio realizado por González-Freire et al., se llega a la conclusión de que la mayoría de los pacientes recibieron más de un FAME biológico antes de comenzar con el inhibidor de JAK, en el estudio mencionado, un 75% del grupo de tofacitinib y un 91,7% del grupo de baricitinib (González-Freire et al., 2021).

El jakinib más empleado fue baricitinib seguido de tofacitinib, esto se debe a que fueron los primeros aprobados.

En la mayoría de los casos, el tratamiento con jakinibs se realizó preferiblemente en monoterapia, siendo el FAME convencional más usado en combinación el metotrexato.

En cuanto a la eficacia, una cuarta parte de los pacientes alcanzaron la remisión tras un año de tratamiento con tofacitinib. En otros estudios realizados, la tasa de remisión pasados 12 meses es similar. Un ejemplo de esto es el estudio ORAL Strategy, donde un 27% de los pacientes alcanzan la remisión tras 12 meses de tratamiento con tofacitinib (Fleischmann et al., 2017). Sin embargo, como se muestra en los resultados, la remisión a los 6 meses fue bastante inferior. Cuando calculamos la reducción del DAS28 a los 6 y 12 meses de tratamiento respecto al valor basal, los resultados resultaron no ser estadísticamente significativos.

Casi un 43% de los pacientes con baricitinib alcanzaron la remisión tras un año de tratamiento, mientras que a los 6 meses un 32,1%, siendo esos datos mejores que los recogidos con tofacitinib. En este caso, los datos obtenidos son mejores que los alcanzados en otros estudios como el de Taylor et al., donde alcanzaron la remisión un 16% de los pacientes a los 6 meses y un 23% a los 12 meses (Taylor et al., 2017).

En este caso, la disminución en el DAS28 respecto al valor basal sí resultó ser estadísticamente significativa.

Con upadacitinib, a los 6 meses de tratamiento casi un 80% de los pacientes habían alcanzado la remisión, demostrando la gran efectividad que está teniendo este fármaco de momento y en consonancia con el estudio realizado por Fragío et al., en el que un 76% de los pacientes alcanzaron la remisión en este mismo periodo de tiempo (Fragío Gil et al., 2021). Además, al calcular la disminución en el DAS28 respecto al valor basal a los 6 meses y hacer el análisis estadístico, obtuvimos resultados estadísticamente significativos, lo que refuerza la conclusión anterior. Sin embargo, estos buenos resultados están aún limitados por ser el grupo con menor número de pacientes.

En cuanto a la seguridad, durante el tratamiento con tofacitinib, una alta proporción de pacientes tuvieron que suspender el tratamiento por aparición de reacciones adversas, siendo estos resultados comparables a los que se publicaron en el estudio de Fitton et al., (Fitton et al., 2021). Este estudio también mostraba, al igual que el nuestro, que la mayoría de estos efectos adversos fueron infecciones.

En 2019, la AEMPS publica una nota informativa advirtiendo del riesgo que tiene tofacitinib de producir tromboembolismo venoso en pacientes con factores de riesgo. En nuestra población se observó esta reacción adversa en una persona, que teniendo en cuenta el bajo número de pacientes, es una proporción para tener en cuenta.

En el grupo de baricitinib, hubo pocos pacientes que tuvieran que suspender el tratamiento por reacciones adversas, sin embargo, en la mayoría apareció alguna reacción durante el tratamiento, siendo de nuevo las más frecuentes las infecciones.

La mayoría de las discontinuaciones ocurrieron durante el tratamiento con tofacitinib, donde se registran más de la mitad de los pacientes en esta situación, seguido de baricitinib y de upadacitinib. Los datos son similares a los que aparecen en el estudio de Fitton et al., que recoge 12 discontinuaciones con tofacitinib y 8 con baricitinib (Fitton et al., 2021).

El perfil de seguridad observado para upadacitinib fue muy bueno, ya que en ningún caso la suspensión del tratamiento fue debido a reacciones adversas, aunque todavía presenta muy poca experiencia de uso en nuestro hospital.

5. CONCLUSIÓN

Según nuestros resultados podemos afirmar que la efectividad de baricitinib y upadacitinib es mayor que la de tofacitinib, con la limitación de que hay pocos pacientes que lleven más de 12 meses en tratamiento con upadacitinib.

En cuanto a la seguridad, baricitinib da lugar a menos efectos adversos y los de tofacitinib fueron más graves y dieron lugar a más discontinuaciones.

Podemos concluir que upadacitinib es el más seguro y eficaz, aunque el número de pacientes y el tiempo de tratamiento son limitaciones del estudio.

El número de pacientes y la falta de estudios comparativos entre los fármacos limitan nuestros resultados. Para obtener resultados significativos de eficacia y seguridad, sería necesario contar con una población mayor y grupos de sujetos más homogéneos. Sin embargo, los resultados aquí plasmados pueden ser de importancia para futuras investigaciones.

Como conclusión, podemos decir que los inhibidores de JAK quinasas suponen un avance de gran importancia en el tratamiento de la AR, abriéndose una nueva oportunidad para muchos pacientes. Además, su uso se está ampliando a otras patologías inflamatorias crónicas como la Colitis Ulcerosa, para la que tofacitinib y filgotinib están ya aprobados en España y en Enfermedad de Crohn, dónde los resultados de los ensayos clínicos con estas pequeñas moléculas cada vez son más prometedores.

La puesta en marcha de nuevas investigaciones con estas pequeñas moléculas, supone un reto en la investigación biomédica actual y un futuro esperanzador para los pacientes, que van a disponer cada vez de más opciones seguras y eficaces que les permitirán tener un mejor control de su enfermedad y una mejor calidad de vida.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto Baricitinib. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 2017 [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1161170002/FT_1161170002.pdf
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto Filgotinib. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 2020 [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1201480001/FT_1201480001.html
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto Tofacitinib. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 2017 [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1171178007/FT_1171178007.html
4. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica o resumen de las características del producto Upadacitinib. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. 2019 [en línea]. [Consultado en abril 2022]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/1191404001/FT_1191404001.html
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de Baricitinib (Olumiant) en artritis reumatoide. Informe de la AEMPS. España; 2017. Serie de informe 35/2017; V1 [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-baricitinib-Olumiant-artritis-reumatoide.pdf>
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de Filgotinib (Jyseleca) en artritis reumatoide. Informe de la AEMPS. España; 2022. Serie de informe 58/2021; V1 [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_58-2021-Jyseleca.pdf?x10638
7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de Tofacitinib (Xeljanz) en artritis reumatoide. Informe de la AEMPS. España; 2017.

Serie de informe 34/2017; V1 [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-artritis-reumatoide.pdf>

8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico de Upadacitinib (Rinvoq) en artritis reumatoide. Informe de la AEMPS. España; 2020. Serie de informe 21/2020; V1 [en línea]. [Consultado en Abril 2022]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT_21-2020-Rinvoq.pdf?x10638

9. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69(10): 1580–1588.

10. Atzeni F, Talotta R, Masala IF, Bongiovanni S, Boccassini L, Sarzi-Puttini P. Biomarkers in Rheumatoid Arthritis. *Isr Med Assoc J.* 2017; 19(8): 512-516.

11. 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: 4048-4054.

12. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *Lancet.* 2017; 390: 457-468.

13. Fragío Gil JJ, González Mazarío R, Pávez Perales C, Leal Rodríguez S, Riesco Bárcena C, Huaylla Quispe A, et al. ISS La FE. Efectividad y seguridad de los JAK inhibidores en la artritis reumatoide: datos de vida real. 2021; 17(2): 97.

14. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LGM, Brouwer E, Buckley CD, Burmester GR, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: Report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71(5): 638–641.

15. Gómez A. Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide. *Reumatol Clin.* 2011; 6 (53): 533-537.

16. González-Freire L, Giménez-Candela RM, Castro-Luaces S, Veiga-Villaverde AB, Crespo-Diz C. Baricitinib y tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide: resultados de práctica clínica habitual. *Farm Hosp.* 2021; 45(4): 165-169.
17. Grupo GUIPCAR de trabajo de la GPC para el Manejo de Paciente con Artritis Reumatoide. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Artritis Reumatoide. Madrid. Sociedad Española de Reumatología. 2018.
18. Hodge JA, Kawabata TT, Krishnaswami S, Clark JD, Menon S, Lamba M, et al. The mechanism of action of tofacitinib an oral Janus kinase inhibitor for the treatment of rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2016; 34(2): 318-328.
19. Horta-Baas G, Pérez Bolde-Hernández A, Hernández-Cabrera MF, Vergara-Sánchez I, Romero-Figueroa MDS. Evaluación de la actividad de la artritis reumatoide en la atención clínica habitual. Concordancia entre la autoclinimetría y la evaluación clínica con los índices de actividad: DAS28, CDAI y SDAI. *Med Clin (Barc).* 2017; 149(7): 293-299.
20. Klarenbeek NB, Kerstens PJ, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF. Recent advances in the management of rheumatoid arthritis. *BMJ.* 2010; 341: 6942.
21. Littlejohn EA, Monrad SU. Early diagnosis and Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Prim Care Clin Office Pract.* 2018; 45(2): 237-255.
22. Murillo Izquierdo M, Cordero Ramos J, Rendón de Lope L, Castillo Martín C. *Reumatología. Curso FARMAPEX. 2ª ed. SEFH.* 2020.
23. Rosales Rosado Z, Font Urgelles J, Hernández Rodríguez I, León Mateos L, Abásolo Alcázar L, Jover Jover JA. Manejo clínico y discontinuación de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide de inicio en una consulta de Reumatología. *Reumatol Clin.* 2022; 18(2): 77-83.
24. Scherer HU, Haupl T, Burmester GR. The etiology of rheumatoid arthritis. *J Autoimmun.* 2020; 110: 102400.

25. Silva-Fernández L, Macía-Villa C, Seoane-Mato D, Cortés-Verdú R, Romero-Pérez A, Quevedo-Vila V, et al. The prevalence of rheumatoid arthritis in Spain. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 21551.
26. Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby W, Tanaka Y, Vargas JI, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): a randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet.* 2019; 393(10188): 2303-2311.
27. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Del Carmen Morales L, Reyes Gonzaga J, et al. Baricitinib versus Placebo or Adalimumab in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2017; 376(7): 652-662.
28. Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2021; 80(7): 865–875.
29. Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, Matteson EL, Murad MH, et al. Efficacy and Safety of Tofacitinib, Baricitinib, and Upadacitinib for Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95(7): 1404–1419.