



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INHIBIDORES JAK EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDEA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

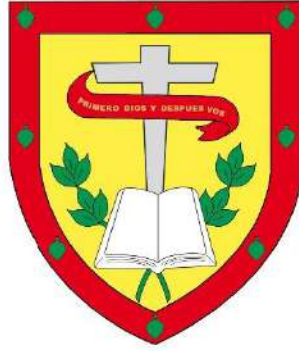
AUTOR: DOMÉNICA PAULINA MOROCHO CHUICO

DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**“INHIBIDORES JAK EN PACIENTES CON ARTRITIS
REUMATOIDEA”**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTOR: DOMÉNICA PAULINA MOROCHO CHUICO

DIRECTOR: DRA. CECIBEL JOHANNA SALAMEA SARMIENTO

CUENCA - ECUADOR

2024

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Doménica Paulina Morocho Chuico portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106312044**. Declaro ser el autor de la obra: **“Inhibidores JAK en pacientes con artritis reumatoidea”**, sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 30 de julio de 2024

F: 

Doménica Paulina Morocho Chuico
C.I. **0106312044**

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado "INHIBIDORES JAK EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDEA" realizado por **MOROCHO CHUICO, DOMÉNICA MOROCHO** con documento de identidad **No. 0106312044**, previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 30 de julio del 2024

F: 

Dra. Cecibel Johanna Salamea Sarmiento
DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Alcanzar una meta es más que un logro personal; es la prueba de que, con esfuerzo, pasión y perseverancia, los sueños pueden hacerse realidad. El presente trabajo de titulación es el fruto de varios días agotadores y noches de desvelo en las cuales mi familia se convirtió en el pilar para seguir adelante. Por tal motivo, les dedico este trabajo de titulación.

A mis padres, Mirian Chuico y Félix Morocho, quienes no dudaron en hacer cualquier sacrificio con tal de brindarme las herramientas para completar con éxito mi carrera. Su amor incondicional y apoyo constante han sido la luz que ha guiado mi camino en los momentos más oscuros.

A mi hermana Priscila Morocho y mi sobrina Abby Domínguez, quienes durante esta época me dieron un hogar al cual llegar después de finalizadas las jornadas de clases. Su compañía y cariño me proporcionaron la fuerza necesaria para seguir adelante y nunca rendirme.

A mis abuelos maternos, Melva Medina y Manuel Chuico, quienes me han mantenido en sus oraciones cada día, pidiéndole a Dios que me proteja y me permita cumplir mis sueños. Su fe y esperanza en mí han sido una fuente constante de motivación y consuelo.

Por último, a mi mascota Shishuca, que me acompañó cerca de mi escritorio durante esas largas noches de estudio. Su presencia silenciosa y leal fue un recordatorio constante de que no estaba solo en esta travesía.

A todos ustedes, mi eterna gratitud y amor. Este logro es tanto mío como suyo.

AGRADECIMIENTO

Al punto que he llegado no lo hubiera hecho sin mi familia. Por eso, agradezco profundamente que me hayan acompañado durante todo este recorrido. Su apoyo incondicional y su amor han sido la base sobre la que he construido mis sueños.

Sin embargo, no solo mi familia ha sido fundamental en esta etapa. También hay personas que debo agradecer por formar parte de mi vida y hacer de estos años algo inolvidable. Mis compañeras de clase y amigas más fieles, Cristina Lojano, Karla Bustamante y Johanna Espinoza. Ustedes no solo estuvieron allí durante las clases, sino que hicieron de cada momento vivido durante nuestra carrera el mejor.

No puedo imaginar haber pasado esta etapa sin ustedes, sin las risas, las reuniones, e incluso las discusiones. Ustedes me han hecho crecer como persona y no tengo dudas de que parte de la profesional en la que me convertiré será gracias a los maravillosos momentos que pasamos juntas. Sé que el futuro que viene es glorioso y, aunque tal vez nos separemos físicamente, siempre tendrán un lugar en mi corazón.

Gracias por ser parte de mi vida, por su amistad inquebrantable y por hacer de este viaje algo extraordinario.

RESUMEN

Antecedentes: La artritis reumatoidea es una enfermedad autoinmune crónica, degenerativa e irreversible, la Organización Mundial de la Salud informa que cerca de 18 millones de personas sufren esta patología, de las cuales el 70% son mujeres. Varios medicamentos son utilizados como terapia, sin embargo, muchos de ellos representan costos elevados, al igual que diversos efectos adversos. Actualmente, los inhibidores JAK son una alternativa eficaz en ciertos pacientes, ya que han demostrado beneficios terapéuticos frente a los antirreumáticos convencionales además de presentar resultados terapéuticos excelentes en la respuesta inflamatoria.

Objetivo: Comparar la eficacia y seguridad de la primera generación de inhibidores de JAK con la segunda generación en paciente con artritis reumatoidea

Metodología: Revisión bibliográfica de tipo narrativa. Los artículos deben cumplir con los siguientes criterios de inclusión: artículos originales en español e inglés, artículos publicados entre 2016 y 2024, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se utilizaron las bases de datos: PubMed, Scopus y Web of Science.

Resultados: Al final de la fase de selección, se incluyeron 24 artículos. De ellos, se analizaron 9 ensayos clínicos, 9 metaanálisis, 4 revisiones sistemáticas y 2 ensayos controlados aleatorios.

Conclusiones: Los inhibidores JAK, de primera y segunda generación, son eficaces para tratar la artritis reumatoide, con efectos terapéuticos duraderos. La segunda generación muestra mejoras rápidas en ACR 20, 50 y 70 comparado con la primera. Ambos tipos presentan riesgos como infecciones y aumentos en lípidos, aunque la segunda generación parece más segura. Adicionalmente, la dosificación influye en la incidencia de efectos adversos graves.

Palabras clave: Inhibidores de las Cinasas Janus, Artritis Reumatoidea, Antirreumáticos, Eficacia, Seguridad del Paciente.

ABSTRACT

Background: Rheumatoid arthritis is a chronic, degenerative, and irreversible autoimmune disease. The World Health Organization reports that about eighteen million people suffer from this pathology, 70% of whom are women. Several drugs are used as therapy; however, many of them represent high costs, as well as several adverse effects. Nowadays, Janus Kinase (JAK) inhibitors are an effective alternative in certain patients since they have shown therapeutic benefits compared to conventional antirheumatic drugs and excellent therapeutic results in the inflammatory response.

Objective: To compare the efficacy and safety of first-generation and second-generation JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis.

Methodology: A literature narrative review was conducted. Articles must meet the following inclusion criteria: original articles in Spanish and English published between 2016 and 2024, clinical trials, systematic reviews, and meta-analyses. Databases PubMed, Scopus, and Web of Science were used.

Results: At the end of the selection phase, 24 articles were included. Nine clinical trials, nine meta-analyses, four systematic reviews, and two randomized controlled trials were analyzed.

Conclusion: First and second-generation JAK inhibitors are effective in the treatment of rheumatoid arthritis, offering long-lasting therapeutic effects. Second-generation inhibitors show more rapid improvements in the American College of Rheumatology (ACR) 20, 50, and 70 response criteria compared to first-generation inhibitors. Although both types present risks, such as infections and increases in lipid levels, second-generation inhibitors appear to be safer. In addition, dosing may influence the incidence of severe adverse effects.

Keywords: Janus Kinase inhibitors, Rheumatoid Arthritis, Antirheumatic, Efficacy,

Patient Safety.

ÍNDICE

RESUMEN	7
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	12
METODOLOGÍA	14
DESARROLLO DEL TRABAJO	15
1. Artritis Reumatoidea	15
1.1 Concepto	15
1.2 Fisiopatología	15
1.3 Diagnóstico	16
1.4 Tratamiento	17
1.4.1 FAME	19
2. Inhibidores JAK	20
2.1 Mecanismo de Acción	20
2.2. Clasificación de los inhibidores JAK	21
2.2.1 Primera generación	22
2.2.2 Segunda generación	22
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	27
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33
GLOSARIO	40
ANEXOS	42

INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoidea (AR) ejerce una influencia profunda en la vida de quienes la padecen, manifestándose a través del dolor crónico. Esta condición no solo restringe la capacidad funcional y la participación social, sino que también impacta negativamente en la vida laboral, con una disminución de la empleabilidad y la productividad. Los costos asociados a la AR, tanto médicos como socioeconómicos, son significativamente exacerbados por la pérdida de días laborales y, en ocasiones, la incapacidad para mantener un empleo. No obstante, la introducción de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) han demostrado una reducción considerable en el consumo de recursos, gracias a la mejora en la actividad de la enfermedad (1).

En líneas generales, la AR a nivel mundial posee una prevalencia de 0,2% y 1.2%, siendo así que la Organización Mundial de la Salud (OMS) reporta que en el 2019 aproximadamente 18 millones de personas padecían esta enfermedad, de los cuales alrededor del 70% son mujeres, y el 55% son mayores de 55 años, por lo cual las mujeres son afectadas dos o tres veces más que los hombres en lo que respecta a esta patología (2).

En España, se observa una prevalencia relativamente baja de tan solo el 0.5%, en contraste, Estados Unidos presenta una tasa más elevada, con 41 casos por cada 100,000 habitantes (3). Por su parte, el Reino Unido experimenta una incidencia notable de 400,000 personas afectadas (1). Latinoamérica también refleja diferencias notables: México informa una prevalencia del 1.6% y una incidencia de 50.2 casos por cada 100,000 habitantes (4), mientras que Brasil registra una prevalencia del 0.46%, y Colombia muestra una cifra aún menor del 0.15% (5). En Argentina se señala que la prevalencia se aproxima al 1%, mientras que en Chile se sitúa en el 0.46% (4). En Ecuador, un estudio transversal indica una prevalencia del 1.8% de artritis reumatoidea, aunque actualmente no se disponen de datos epidemiológicos adicionales sobre su incidencia (6). De este modo se muestra una variabilidad significativa en

la prevalencia de artritis reumatoidea a nivel mundial.

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) recomienda el manejo de la artritis reumatoidea desde dos perspectivas: tratamiento sintomático (AINE y GC) y manejo con FAME, dentro de este último se encuentran los inhibidores JAK (7,8). Estudios actuales nos refirieren que los inhibidores JAK (JAKi) son un tratamiento innovador para el manejo clínico de la artritis reumatoidea demostrando inhibición de la progresión del daño estructural de las articulaciones proporcionando un beneficio superior al de los fármacos frecuentemente utilizados en esta enfermedad (9).

Por las complicaciones que provoca la AR, se considera una enfermedad de alto impacto en la calidad de vida de los pacientes. Por ello, la elección correcta de su régimen terapéutico es esencial para esta patología. Por tal motivo, en esta revisión bibliográfica se busca responder a la pregunta: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la primera generación en comparación con la segunda generación de inhibidores JAK en paciente con artritis reumatoidea?

METODOLOGÍA

La presente investigación es una revisión bibliográfica de tipo narrativa. Para la cual se establecieron los siguientes criterios de inclusión, artículos originales en español e inglés sobre los inhibidores JAK en pacientes diagnosticados con artritis reumatoidea, artículos publicados entre 2016 y 2024, incluyendo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Los criterios de exclusión se centraron en artículos que trataran sobre FAME sintéticos convencionales o biológicos para la artritis reumatoidea, trabajos de tesis, reportes de caso, cartas al editor, así como aquellos con datos incompletos o un alto nivel de sesgo.

Para la búsqueda de la información se emplearon los siguientes términos de búsqueda de acuerdo a DeCS: inhibidores de las cinasas janus, artritis reumatoidea, antirreumáticos, eficacia, seguridad del paciente, dolor crónico; al igual que los términos de búsqueda MeSH: janus kinase inhibitors, arthritis rheumatoid, antirheumatic agents, efficacy, baricitinib, tofacitinib, upadacitinib, filgotinib, patient safety, chronic pain. De igual manera se combinaron estos a través de los operadores booleanos “AND” y “OR”.

Para la extracción de información de la investigación, se emplearon las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science. El período de búsqueda abarco desde septiembre de 2023 hasta junio de 2024. Durante la revisión, se seleccionaron los artículos que cumplían con los criterios de inclusión y exclusión predefinidos, los cuales fueron filtrados por título, resumen y discusión. Finalmente, se priorizaron aquellos artículos que cuenten con un ranking de calidad, clasificados en los cuartiles Q1- Q4 verificado a través de Scimago Journal & Country Rank.

DESARROLLO DEL TRABAJO

1. Artritis Reumatoidea

1.1 Concepto

La artritis reumatoidea es una enfermedad crónica inflamatoria autoinmune que afecta a las articulaciones simétricas (10), produce dolor, deformidad y dificultad para el movimiento, ya que se presenta con alteración de la membrana sinovial, causando erosión del hueso y destrucción del cartílago articular, lo que resulta en una pérdida parcial o total de la integridad de la articulación, lo que le ocasiona una discapacidad de movimiento al paciente (11).

La AR progresa típicamente con inflamación articular simétrica, erosión del cartílago y hueso, y deformidad funcional. Inicia gradualmente con dolor y rigidez, predominantemente en manos y pies, mostrando patrones de inicio variables, desde insidiosos hasta agudos o intermedios (12). La enfermedad puede tener un curso intermitente, remitente o progresivo, muchos pacientes experimentan limitaciones funcionales y pérdida de capacidad laboral en los primeros años (13).

Se estima que el 80% de los pacientes con tratamiento insuficiente desarrollarán articulaciones desalineadas y el 40% no podrán trabajar en los siguientes 10 años tras el inicio de la enfermedad (14). Por ello, el tratamiento temprano es crucial para mitigar las consecuencias socioeconómicas y mejorar la calidad de vida.

1.2 Fisiopatología

En individuos genéticamente susceptibles los factores ambientales como infecciones virales o la exposición a toxinas pueden desencadenar la pérdida de tolerancia inmunológica. Esto significa que el sistema inmunológico ya no puede distinguir entre células y tejidos propios y extraños (14).

En el caso de la AR, este proceso comienza cuando ciertas proteínas presentes en las

articulaciones, como el fibrinógeno, la vimentina y la enolasa- α , sufren modificaciones postraduccionales, como la citrulinación, un proceso catalizado por la enzima peptidil arginina deiminasa (PAD) (15).

La presencia de estos autoantígenos modificados conduce a la producción de autoanticuerpos, como el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti-péptidos citrulinados cíclicos (ACPA). Estos atacan a las células y tejidos de las articulaciones, provocando inflamación y daño tisular. Esta inflamación resulta en la proliferación de células sinoviales y la infiltración de células inflamatorias en el espacio articular. Como resultado de la inflamación sinovial persistente, se forma un tejido inflamatorio llamado pannus. Este pannus invade y destruye gradualmente el cartílago y el hueso de las articulaciones afectadas, causando deformidad articular y discapacidad funcional en los pacientes con AR (16).

1.3 Diagnóstico

La sospecha de artritis reumatoidea surge en pacientes con poliartritis inflamatoria, lo que desencadena la realización de pruebas serológicas y radiológicas para confirmar su presencia. Entre las características clínicas que alertan sobre la posibilidad de AR crónica se encuentran los síntomas constitucionales, como pérdida de peso involuntaria, astenia, fatiga y mialgias (15).

Además, la presencia de rigidez matutina y la manifestación de dolor e hinchazón en articulaciones pequeñas, especialmente en manos y pies. La distribución típica de la afectación articular de la AR, destaca la presencia frecuente de sinovitis en las articulaciones MCF y PIP de las manos, así como en las muñecas y las articulaciones MTF de los pies. Sin embargo, cualquier articulación de extremidades puede ser afectada en pacientes con AR (16).

Como guía para el diagnóstico también se pueden utilizar los criterios de clasificación del

(ACR)/(EULAR) de 2010. Estos proporcionan una puntuación de 0 a 10, siendo satisfactoria una puntuación ≥ 6 para el diagnóstico de AR definitiva (11).

Tabla N° 1. Los criterios de clasificación ACR/EULAR de 2010 para la AR.

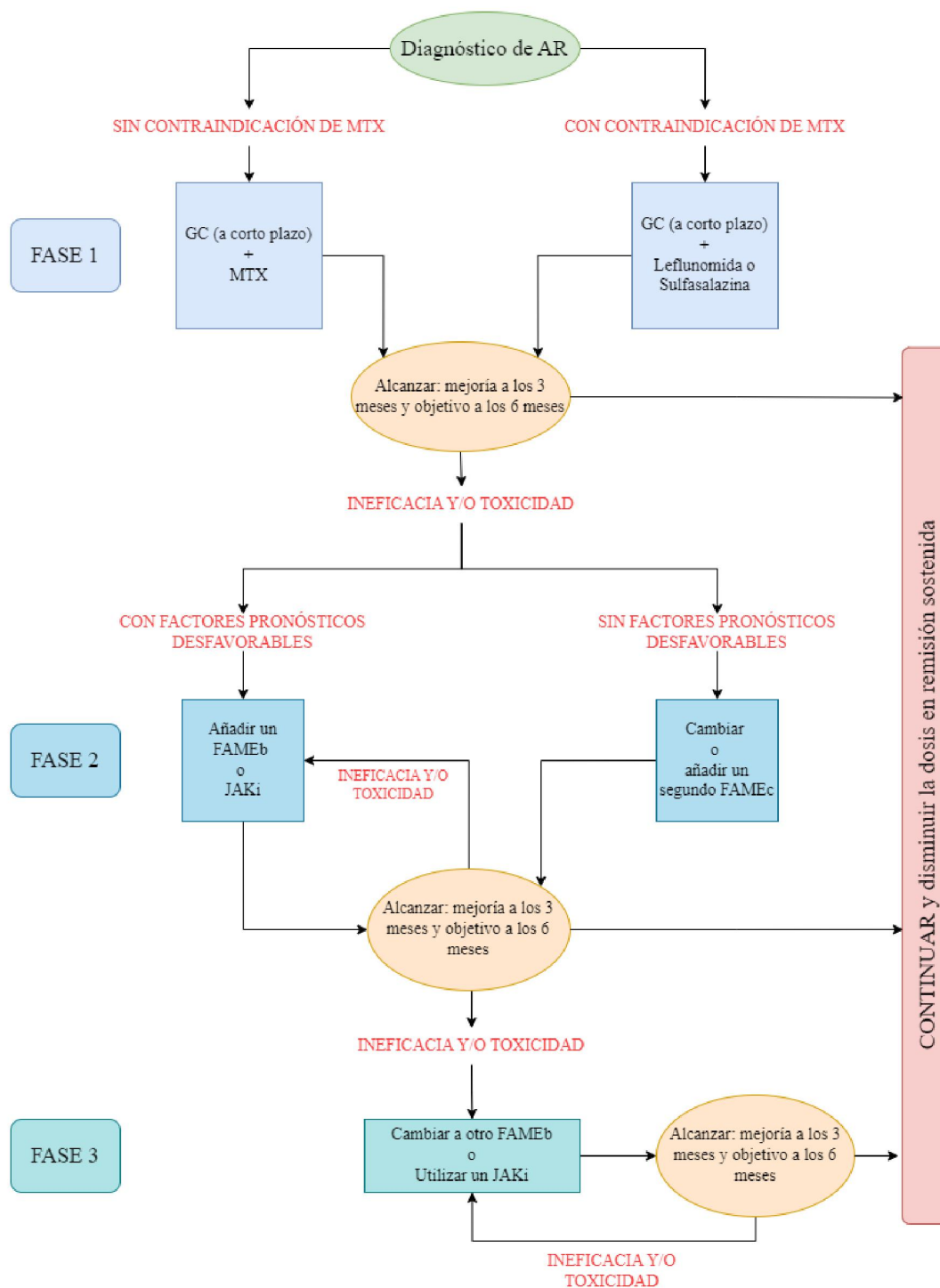
		Puntaje
Afectación articular	1 articulación grande (hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos)	0
	2 a 10 articulaciones grandes	1
	1 a 3 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	2
	4 a 10 articulaciones pequeñas (con o sin afectación de articulaciones grandes)	3
	>10 articulaciones (al menos 1 articulación pequeña)	5
Serología	FR negativo y ACPA negativo (\leq límite superior de lo normal (LSN))	0
	FR baja positiva o ACPA baja positiva (\leq ULN y ≤ 3 veces)	2
	FR alto positivo o ACPA alto positivo (≤ 3 veces)	3
Reactantes de fase aguda	PCR normal y VSG normal	0
	PCR anormal o VSG anormal	1
Duración de los síntomas	<6 semanas	0
	≥ 6 semanas	1

Fuente: Jang S, Kwon E, Lee J. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. Int J Mol Sci. 2022;23(2):905

1.4 Tratamiento

Confirmado el diagnóstico de AR el objetivo principal del tratamiento es alcanzar la remisión total o al menos disminuir considerablemente la actividad de la enfermedad en un período de alrededor de 6 meses (17). Esto se hace con el fin de prevenir complicaciones como destrucción articular, incapacidad funcional y alteraciones sistémicas (11). Actualmente, los glucocorticoides (GC), los AINEs y los FAME se utilizan principalmente para disminuir el dolor y la inflamación (18).

Figura N° 1: Algoritmo de tratamiento de la artritis reumatoide



Fuente: CADIME. Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. Bol Ter ANDAL.

2019;34(3).

1.4.1 FAME

Los FAME, o fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, son sustancias farmacológicas diseñadas para inducir la remisión al suprimir la actividad autoinmune (15). A diferencia de los medicamentos que simplemente alivian los síntomas sin afectar la progresión de la enfermedad, como los AINE o analgésicos, los FAME se enfocan en reducir la sintomatología de la AR, mejorar la función física y frenar el deterioro estructural articular (19).

Es crucial iniciar el tratamiento lo más pronto posible, ya que los FAME son de acción lenta y pueden tardar entre 6 semanas y 6 meses en manifestar su efecto completo. Entre los FAME se encuentran los sintéticos convencionales, los biológicos y los sintéticos dirigidos (18).

Los FAME sintéticos convencionales son comúnmente empleados como primera opción terapéutica para pacientes recién diagnosticados con AR. Se considera la opción de FAME biológicos o FAME dirigidos si el tratamiento inicial no es tolerado o resulta ineficaz. Los FAME dirigidos, incluyendo los inhibidores de la Janus cinasa (JAKi), tienen la ventaja de administrarse por vía oral (15).

Tabla N° 2. Clasificación de los FAME

FARME sintéticos		FAMEb	
FAMEc	FAMEd	Anti-TNF	Otros
- Metotrexato - Sulfasalazina - Leflunomida - Hidrocloroquina	Inhibidores de JAK (JAKi) - Baricitinib - Filgotinib - Tofacitinib - Upadacitinib	- Etanercept - Infliximab - Adalimumab - Golimumab	- Anakinra - Tocilizumab - Sarilumab - Ustekinumab - Ixekizumab - Secukinumab - Rituximab - Abatacept - Belimumab

Fuente: CADIME. Antirreumáticos con diana: biológicos, biosimilares y dirigidos. Bol Ter ANDAL. 2019;34(3).

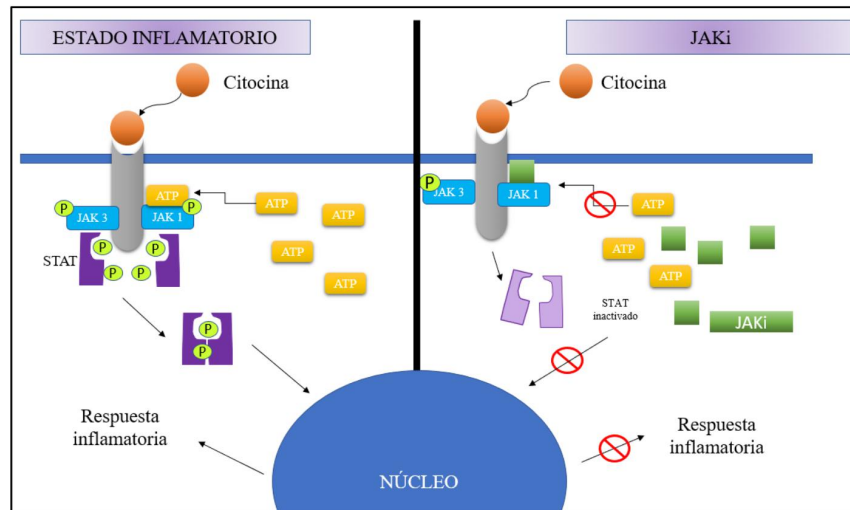
2. Inhibidores JAK

Los inhibidores de las JAK son FAMEd orales que contrarrestan la actividad de las enzimas citosólicas conocidas como JAK, las cuales regulan diversas funciones biológicas, incluida la activación de la respuesta inflamatoria en las células del sistema inmunitario (20).

La guía de la ACR de 2021, actualizó las recomendaciones sobre el uso de JAKi cuando los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad convencionales resultan ineficaces (7). Hasta la fecha, los medicamentos aprobados para el tratamiento de la AR incluyen baricitinib, filgotinib, tofacitinib y upadacitinib (21).

2.1 Mecanismo de Acción

La vía de señalización de las proteínas JAK es esencial en enfermedades autoinmunitarias como la artritis reumatoidea (AR), donde diversas citoquinas utilizan esta ruta para transmitir señales intracelulares. Las proteínas JAK, incluyendo JAK-1, JAK-2, JAK-3 y TyK 2, están implicadas en este proceso. Cuando las citoquinas se unen a sus receptores, activan las proteínas JAK, desencadenando la fosforilación de factores de transcripción STAT. Estos factores fosforilados se traslocan al núcleo y activan la transcripción génica, estimulando así la producción de citoquinas proinflamatorias que mantienen la inflamación y dañan las articulaciones. Los JAKi interfieren con los sitios de unión del ATP en las proteínas JAK, inhibiendo su activación al suprimir su autofosforilación, lo que conduce a la supresión de la señalización celular a través de la vía JAK-STAT (22).

Figura N° 2: Mecanismo de acción de JAKi

Fuente: Elaboración propia

2.2. Clasificación de los inhibidores JAK

Estos compuestos se clasifican en dos grupos según su selectividad: la primera generación comprende inhibidores con baja selectividad, que afectan la señalización de una amplia gama de citoquinas, mientras que la segunda generación puede inhibir de manera selectiva procesos específicos de señalización (15).

Tabla N° 3. Clasificación de los inhibidores JAK

Generación	JAKi de primera generación		JAKi de segunda generación	
Principio activo	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib	Filgotinib
Nombre comercial	Xeljanz	Olumiant	Rinvoq	Jyseleca
Dosis	5 mg BID ó 10 mg BID	2 mg QD ó 4 mg QD	15 mg QD	100 mg ó 200 mg QD
Objetivo Molecular	JAK 1; JAK 2; JAK 3; TYK 2	JAK 1; JAK 2	JAK 1	JAK 1

Fuente: Elaboración propia

2.2.1 Primera generación

Los JAKi de primera generación, como tofacitinib (TOFA) y baricitinib (BARI), exhiben una selectividad limitada, lo que resulta en la inhibición de varios miembros de la familia de las quinasas JAK (23). Esto puede tener implicaciones significativas en términos de eficacia y seguridad, ya que la inhibición de múltiples JAKs puede afectar a diversas vías de señalización, dando lugar a efectos secundarios no deseados y limitando su utilidad clínica en determinadas condiciones. Actualmente, el tofacitinib ha sido aprobado globalmente como monoterapia o en conjunción con FAMEc (22).

Tabla N° 4. Efectos adversos de los inhibidores JAK de primera generación

Tofacitinib	Baricitinib
<ul style="list-style-type: none"> • Nasofaringitis • Infecciones del tracto respiratorio inferior • Reactivación del herpes zóster • Infecciones del tracto urinario • Infecciones Oportunistas • Náuseas • Aumento de los niveles séricos de creatinina y enzimas hepáticas • Dislipidemia con un aumento modesto y reversible de los niveles de LDL y HDL • Neutropenia • Anemia • Edema • Cefalea • Disnea 	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía • Reactivación del herpes zóster • Gastroenteritis • Infecciones del tracto urinario • Celulitis • Incremento en los niveles séricos de LDL y HDL

Fuente: Elaboración propia

2.2.2 Segunda generación

Los inhibidores de JAK de segunda generación, como upadacitinib, filgotinib, peficitinib, decernotinib, ruxolitinib, itacitinib, representan una evolución significativa en el tratamiento de enfermedades autoinmunes (24). Actualmente solo el upadacitinib y el filgotinib han sido aprobados para el tratamiento de AR, mientras que los otros fármacos que integran este grupo

aún se encuentran en estudio.

Estos compuestos son más selectivos en su acción, dirigiéndose predominantemente, e incluso en ocasiones de forma exclusiva, a un solo miembro de la familia JAK (25). Al focalizarse en este modo, logran inhibir la señalización de un espectro más limitado de citocinas, lo que podría traducirse en una terapia más precisa y con menos efectos secundarios.

Tabla N° 5. Efectos adversos de los inhibidores JAK de segunda generación

Upadacitinib	Filgotinib
<ul style="list-style-type: none"> • Náuseas • Infección del tracto respiratorio superior • Infección del tracto urinario • Cefalea • Herpes zóster • Aumento transitorio de las transaminasas séricas • Anemia • Linfopenia • Neutropenia • Elevaciones de CPK 	<ul style="list-style-type: none"> • Nasofaringitis • Neumonía • Celulitis • Bronquitis • Herpes zóster • Cefalea • Infecciones de las vías respiratorias superiores • Aumentos en los niveles de lípidos, creatina quinasa y creatinina

Fuente: Elaboración propia

RESULTADOS

Se examinaron 150 artículos en total, siguiendo los criterios mencionados anteriormente. De ellos, se eliminaron 40 artículos y 110 fueron escogidos para recuperar, de estos últimos quedaron 60 artículos para determinar su elegibilidad. Al final de la fase de selección, se incluyeron 24 artículos que se analizaron en la discusión. Se analizaron 9 ensayos clínicos, 9 metaanálisis, 4 revisiones sistemáticas y 2 ensayos controlados aleatorios.

Tabla N° 6. Efectos adversos de los inhibidores JAK de segunda generación

Año de publicación	Autor	Tipo de estudio	Hallazgo principal
2017	Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz A, Moots R, Luo Z, et al.	Ensayo Clínico	Tofacitinib y baricitinib son efectivas en pacientes con AR que tienen una respuesta inadecuada al MTX
2020	Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S	Revisión Sistemática	El 70% de los pacientes tratados con 4 mg de baricitinib al día alcanzó mejoría en la sintomatología en la semana 12 en comparación con el 40% con placebo
2019	Van Der Heijde D, Schiff M, Tanaka Y, Xie L, Meszaros G, Ishii T, et al.	Ensayo Clínico	El tratamiento con baricitinib una vez al día dio como resultado tasas bajas de progresión radiográfica durante hasta 2 años
2022	Lauper K, Hyrich KL	Revisión Sistemática	Los inhibidores de JAK parecen ser más eficaces que los FAMEc y el placebo.
2020	Pope JE	Revisión Sistemática	Pacientes con AR activa que no respondieron adecuadamente al metotrexato el tratamiento con baricitinib mejoró el dolor, la fatiga, la función y la productividad laboral más que el placebo.
2019	Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al.	Ensayo Clínico	Los pacientes con artritis reumatoidea moderada a grave con exposición hasta 5,5 años, baricitinib tiene un perfil de seguridad aceptable
2020	Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al.	Metaanálisis	Tofacitinib se encontró que los efectos secundarios más comunes abarcan nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio inferior, reactivación del herpes zóster, infecciones del tracto urinario, náuseas, aumento de los niveles séricos de creatinina y enzimas hepáticas
2016	Strand V, Lee EB, Fleischmann R,	Ensayo Clínico	Upadacitinib en dosis de 15 mg o 30 mg diarios a pacientes con AR que no habían respondido adecuadamente a los FAMEc,

	Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al.		mostraron mejoras significativas en la actividad global de la enfermedad, el dolor, la función física, la fatiga y la rigidez matinal en solo una semana
2021	Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Inoue Y, Fujino Y, et al.	Revisión Sistemática	La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos fármacos (tofacitinib y baricitinib), a pesar de ello, el grupo con BARI mostró efectos significativamente menores.
2019	Bae SC, Lee YH.	Metaanálisis	El tofacitinib (10 mg/día) puede ser más eficaz que el baricitinib (4 mg/día).
2020	Wang F, Sun L, Wang S, Davis JM, Matteson EL, Murad MH, et al.	Metaanálisis	Los pacientes que recibieron formulaciones de liberación prolongada de upadacitinib 15 o 30 mg o placebo QD al menos 12 semanas, revelaron una mejora rápida y estadísticamente significativa en la respuesta ACR20 ya en la semana 1
2019	Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al.	Ensayo Clínico	El filgotinib, administrado en dosis de 100 o 200 mg QD, es altamente efectivo y bien tolerado en pacientes con AR refractaria a uno o más FAMEb.
2021	Sung Y, Lee Y.	Metaanálisis	Los eventos adversos más comunes asociados al filgotinib de 200 mg fueron nasofaringitis en un 10,2%, mientras que la cefalea y las infecciones de las vías respiratorias superiores se presentaron en un 5,9% de los casos cada uno
2021	Lee YH, Song GG	Metaanálisis	Upadacitinib 15 mg tenía la mayor probabilidad de ser el mejor tratamiento para lograr la tasa de respuesta ACR20, seguido de filgotinib 200 mg
2021	Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al.	Ensayo Clínico	El filgotinib mejoró los signos y síntomas de la AR, mejoró la función física, inhibió la progresión radiográfica y fue bien tolerado en pacientes con AR con respuesta inadecuada al MTX
2024	Burmester GR, Van den Bosch F, Tesser J, Shmagel A, Liu Y, Khan N, et al	Ensayo Clínico	Los resultados clínicos mejoraron o se mantuvieron a los 5 años; el 51% y el 43% de los pacientes lograron la remisión del Índice de Actividad Clínica de la Enfermedad.
2022	Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al.	Ensayo Clínico	En términos de eficacia, upadacitinib continuó mostrando respuestas clínicas numéricamente mejores que adalimumab durante 3 años en todos los criterios de valoración,

2022	Peterfy CG, Strand V, Friedman A, Hall S, Mysler E, Durez P, et al	Ensayo controlado aleatorio	La monoterapia con upadacitinib fue eficaz para inhibir la progresión del daño articular estructural hasta la semana 48 en pacientes con AR que no habían recibido MTX y que no habían recibido MTX anteriormente.
2020	van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MEF, Chen S, et al.	Ensayo Clínico	Los pacientes que recibieron cualquiera de las dosis de monoterapia con upadacitinib experimentaron mejoras significativas en los resultados clínicos, radiográficos en comparación con los pacientes que recibieron MTX.
2020	Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, et al.	Metaanálisis	Upadacitinib 15 mg una vez al día tuvo una eficacia numéricamente mayor en términos de respuesta ACR y remisión clínica
2018	Huang F, Luo Z chun.	Metaanálisis	El riesgo de eventos adversos graves era significativamente mayor con baricitinib 4 mg en comparación con baricitinib 2 mg a las 24 semanas de seguimiento.
2019	Huang F, Luo Z chun.	Metaanálisis	Los eventos adversos asociados con dos dosis diferentes de tofacitinib, 5 mg y 10 mg BID, se observó que no hubo diferencias significativas entre ambas dosis
2019	Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al.	Ensayo controlado aleatorio	Upadacitinib 15 mg o 30 mg diarios durante 12 semanas resultó en mejoras significativas y clínicamente significativas en la actividad global de la enfermedad, el dolor, la función física, la fatiga, la duración y la gravedad de la rigidez

DISCUSIÓN

La eficacia y la seguridad son dos aspectos cruciales en la evaluación de cualquier medicamento. La eficacia se refiere a la habilidad del medicamento para generar el efecto terapéutico esperado, mientras que la seguridad se relaciona con su perfil de riesgo en cuanto a efectos adversos y toxicidad. Este proceso se lleva a cabo mediante rigurosos ensayos clínicos (26).

En ensayos controlados aleatorizados recientes, los JAKi han destacado como una opción terapéutica prometedora (27), se ha reportado que las monoterapias con TOFA y BARI son efectivas en pacientes con AR que tienen una respuesta inadecuada al MTX o que no han recibido tratamiento previo del mismo (28).

En un ensayo clínico controlado aleatorio de un año, realizado por Fleischmann et al. (29), en fase 3, se administró tofacitinib oral a una dosis de 5 mg BID. Los resultados indican que tofacitinib, ya sea como monoterapia o en combinación con MTX, exhibe una eficacia notable. Su rápido inicio de acción se evidencia con una respuesta ACR20 en tan solo 2 a 4 semanas cuando se combina con MTX. Después de 6 meses, aproximadamente tres cuartas partes de los pacientes tratados con tofacitinib en monoterapia alcanzaron una respuesta ACR20, mientras que el 55% lograron una respuesta ACR50. Además, parece mantener un efecto terapéutico sostenido de al menos 72 meses.

En un ensayo de fase 3, doble ciego, controlado con placebo y activo de 52 semanas de duración que incluyó a 1307 pacientes con AR activa que estaban recibiendo terapia de base con metotrexato, el 70% de los pacientes tratados con 4 mg de baricitinib al día alcanzó mejoría en la sintomatología en la semana 12 en comparación con el 40% con placebo. Adicionalmente, se informó sobre la inhibición de la progresión radiográfica del daño articular (30).

Pope (31), comparte los mismos hallazgos, pues, nos manifiesta que en pacientes con AR activa que no respondieron adecuadamente al metotrexato el tratamiento con baricitinib mejoró el dolor, la fatiga, la función y la productividad laboral más que el placebo.

Dado que el tratamiento de la AR es a largo plazo, resulta crucial determinar si estos beneficios perduran con el tiempo. En ese sentido, Heijde et al. (32) llevaron a cabo una investigación donde evaluaron el tratamiento con baricitinib en dosis de 2 y 4 mg QD durante 2 años, encontrando que las tasas bajas de progresión radiográfica se mantuvieron constantes a lo largo del estudio.

Tanto Smolen (33), como Sands et al. (34), investigan los efectos adversos asociados con el uso de inhibidores de JAK en el tratamiento de la artritis reumatoide, aunque cada uno se centra en un fármaco específico: baricitinib y tofacitinib, respectivamente. Ambos estudios destacan que las infecciones son los efectos adversos más comunes, con menciones específicas a la reactivación del herpes zóster y las infecciones del tracto urinario. Además, los dos estudios señalan un aumento inicial en los niveles de LDL y HDL, aunque este efecto se estabiliza o es reversible con el tiempo.

A pesar de ello, Sands et al. (34) reporta que, en cuanto a los eventos adversos graves debido a la administración de tofacitinib, las infecciones y las neoplasias malignas fueron los más comunes, incluyendo trastornos linfoproliferativos y cánceres de piel no melanoma. Otros cánceres, afectaron principalmente a los pulmones, la mama o los órganos linfoides.

Al realizar una comparativa entre el tofacitinib y el baricitinib Miyazaki et al. (35), determinan que la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos fármacos, a pesar de ello, el grupo con BARI mostró efectos significativamente menores.

Al comparar los eventos adversos asociados con dos dosis diferentes de tofacitinib, 5 mg y 10 mg BID, se observó que no hubo diferencias significativas en los eventos adversos entre

ambas dosis, lo que sugiere una similitud en el perfil de seguridad independientemente de la cantidad administrada (36). En contraste, la evaluación de baricitinib mostró que la dosis de 4 mg estaba asociada con un aumento significativo en el riesgo de eventos adversos graves en comparación con la dosis de 2 mg, particularmente después de un seguimiento de 24 semanas (37,38). Estos hallazgos indican que, mientras que el tofacitinib presenta un perfil de seguridad consistente a diferentes dosis, el baricitinib demuestra una mayor susceptibilidad a eventos adversos graves con dosis más altas

Los pacientes que recibieron formulaciones de liberación prolongada de upadacitinib 15 o 30 mg o placebo QD al menos 12 semanas, revelaron una mejora rápida y estadísticamente significativa en la respuesta ACR20 ya en la semana 1. Además, las respuestas ACR50 y ACR70 se observaron desde la semana 2 en adelante con ambas dosis. Aunque los eventos adversos aumentaron dependiendo de la dosis, fueron mayormente leves e incluyeron infecciones, náuseas, cefalea, aumento transitorio de las transaminasas séricas y de los niveles de lípidos, sin cambios en la proporción LDL/HDL (39).

Strand et al. (40) realizaron un ensayo controlado aleatorio en el que administraron Upadacitinib en dosis de 15 mg o 30 mg diarios a pacientes con AR que no habían respondido adecuadamente a los FAMEc. Los resultados mostraron mejoras significativas en la actividad global de la enfermedad, el dolor, la función física, la fatiga y la rigidez matinal en solo una semana, mientras que el placebo tardó dos semanas en mostrar efectos similares. Por otro lado, Pope et al. (41) llevaron a cabo un meta-análisis que evaluó la eficacia de Upadacitinib en pacientes con AR moderada a grave. Sus hallazgos indicaron que, en la semana 12, los pacientes tratados con 15 mg de Upadacitinib alcanzaron una mayor tasa de ACR50 en comparación con aquellos tratados con tofacitinib.

Van Vollenhoven et al. (42) llevaron a cabo un ensayo clínico en pacientes con AR sin tratamiento previo con MTX y con un mayor riesgo de daño estructural, encontrando que el

88 % de los pacientes que recibieron upadacitinib 15 mg y el 89 % de los que recibieron 30 mg no presentaron progresión radiográfica. Peterfy et al. (43) respaldan estos hallazgos al mostrar que la monoterapia con upadacitinib fue eficaz para inhibir la progresión del daño articular estructural hasta la semana 48 en pacientes que no habían recibido MTX previamente.

Fleischmann et al. (44), informaron que upadacitinib mostró respuestas clínicas mejoradas en términos de baja actividad de la enfermedad y remisión durante un período de 3 años. Burmester et al. (45) extendieron estos hallazgos, reportando que las mejoras clínicas se mantuvieron o mejoraron a los 5 años, con más de la mitad de los pacientes alcanzando una ACR70 en la semana 260. Además, Burmester et al. indicaron que la incidencia de neoplasias malignas, eventos cardiovasculares adversos importantes y eventos tromboembólicos venosos fue baja.

El estudio de fase III realizado por Genovese et al. (46), demostró que el filgotinib, administrado en dosis de 100 o 200 mg QD, es altamente efectivo y bien tolerado en pacientes con AR refractaria a uno o más FAMEb. En particular, en pacientes tratados previamente con tres o más FAMEb, las tasas de respuesta ACR20 fueron del 70,3% para la dosis de 200 mg y del 58,8% para la dosis de 100 mg. Por su parte, Combe et al. (47), encontraron que el filgotinib no solo mejoró los signos y síntomas de la AR y la función física, sino que también inhibió la progresión radiográfica de la enfermedad y fue bien tolerado en pacientes con AR con respuesta inadecuada al MTX.

Adicionalmente, se reporta que los eventos adversos más comunes asociados al filgotinib de 200 mg fueron nasofaringitis en un 10,2%, mientras que la cefalea y las infecciones de las vías respiratorias superiores se presentaron en un 5,9% de los casos cada uno. Importante es destacar que no se reportaron infecciones oportunistas, neoplasias malignas ni muertes durante el estudio, lo cual subraya el perfil de seguridad favorable en esta cohorte de

pacientes (48).

En el metaanálisis de Lee et al. (49), destaca que tanto el upadacitinib como el filgotinib logran respuestas ACR20 significativas en comparación con el placebo, aunque el filgotinib 200 mg y el placebo presentan una menor tasa de eventos adversos graves en comparación con el upadacitinib 15 mg. En cuanto a la eficacia, el upadacitinib 15 mg es el tratamiento más efectivo para alcanzar ACR20 seguido por el filgotinib 200 mg, baricitinib 4 mg, filgotinib 100 mg, tofacitinib 5 mg. Mientras que el baricitinib 4 mg es más efectivo para lograr ACR50 seguido por el filgotinib 200 mg, tofacitinib 5 mg, upadacitinib 15 mg, filgotinib 100 mg y el placebo, subrayando la variabilidad en la respuesta según el criterio de eficacia considerado.

Por otro lado, Miyazaki et al (37), sugieren que el baricitinib (4 mg/día) puede ser más eficaz que el tofacitinib (5 mg/día), lo que contrasta con los hallazgos de Bae et al. (50), quienes indican que el tofacitinib (10 mg/día) puede ser más eficaz que el baricitinib (4 mg/día). Esta discrepancia resalta la importancia de la dosis en la eficacia de estos fármacos, sugiriendo que el aumento de la dosis de tofacitinib puede mejorar su eficacia relativa en comparación con el baricitinib.

CONCLUSIONES

Los inhibidores JAK, tanto de primera como de segunda generación, han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide, con efectos terapéuticos duraderos. No obstante, la segunda generación de JAKi muestra una mejora más rápida en los parámetros ACR 20, 50 y 70 en comparación con la primera. En términos de seguridad, ambos tipos de inhibidores presentan riesgos como infecciones y aumentos en los niveles de lípidos, aunque la segunda generación parece tener un perfil de seguridad superior, como lo demuestra el filgotinib, que no reportó infecciones oportunistas ni neoplasias malignas durante su estudio. La dosificación en la primera generación influye significativamente en la incidencia de efectos adversos, subrayando la importancia de ajustar el tratamiento según las características individuales del paciente. Además, ambos tipos de inhibidores JAK mantienen su eficacia independientemente de tratamientos previos con FAMEc o resistencia a estos, lo que los posiciona como opciones valiosas en diferentes etapas de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. García MJ, Loza E. Artritis reumatoide: epidemiología e impacto socio-sanitario. *Reumatol Clin*. 2018; 14:3-6.
2. Organización Mundial de la Salud. Artritis Reumatoide [Internet]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/rheumatoid-arthritis>
3. Archer R, Hock E, Hamilton J, Stevens J, Essat M, Poku E, et al. Assessing prognosis and prediction of treatment response in early rheumatoid arthritis: systematic reviews. *Health Technol Assess*. 2018;22(66):1-293.
4. Secco A, Alfie V, Espinola N, Bardach A. Epidemiología, uso de recursos y costos de la artritis reumatoidea en Argentina. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*. 2020;37(3):532-40.
5. Fernández DG, Rincón DN, Bernal S, Gutiérrez JM, Rosselli D. Prevalencia de la artritis reumatoide en Colombia según información del Sistema Integral de Información de la Protección Social. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2019;26(2):83-7.
6. Guevara S V., Feicán EA, Peláez I, Valdiviezo WA, Montaleza MA, Molina GM, et al. Prevalence of Rheumatic Diseases and Quality of Life in the Saraguro Indigenous People, Ecuador: A Cross-sectional Community-Based Study. *J Clin Rheumatol*. 2020;26(7):139-47.
7. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St.Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;73(7):924-39.
8. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, Burmester GR, Dougados M,

Kerschbaumer A, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):685-99.

9. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Cin LD, et al. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*. 2020;10(7):1-40.

10. Padyukov L. Genetics of rheumatoid arthritis. *Semin Immunopathol*. 2022;44(1):47-62.

11. Sharma S, Bluett J. Towards Personalized Medicine in Rheumatoid Arthritis. *Open Access Rheumatol*. 2024;16:89-114.

12. O'Neil LJ, Alpizar-Rodríguez D, Deane KD. Rheumatoid Arthritis: The Continuum of Disease and Strategies for Prediction, Early Intervention, and Prevention. *J Rheumatol*. 2024;51(4):337-49.

13. Tatangelo M, Tomlinson G, Paterson JM, Keystone E, Bansback N, Bombardier C. Health care costs of rheumatoid arthritis: A longitudinal population study. *PLoS One*. 2021;16(5).

14. Hsieh PH, Wu O, Geue C, McIntosh E, McInnes IB, Siebert S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):S771-7.

15. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021;10(11).

16. Di Matteo A, Bathon JM, Emery P. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2023;402(10416):2019-33.

17. Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. *JAMA*. 2018;320(13):1360-72.
18. Jang S, Kwon EJ, Lee JJ. Rheumatoid Arthritis: Pathogenic Roles of Diverse Immune Cells. *Int J Mol Sci*. 2022;23(2).
19. Smolen J, Aletaha D, McInnes I. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023-38.
20. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, et al. Rheumatoid Arthritis: A Brief Overview of the Treatment. *Medical Principles and Practice*. 2019;27(6):501.
21. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, De Luca R, Levani J, Economou A, et al. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2023;22(4):103276.
22. Minaudo C. Vía JAK-STAT e inhibidores JAK. *Dermatología Argentina*. 2022;28(2):55-62.
23. Burmester G, Pope J. Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2017;389(10086):2338-48.
24. Muller R. JAK inhibitors in 2019, synthetic review in 10 points. *Eur J Intern Med*. 1 de agosto de 2019;66:9-17.
25. Tóth L, Juhász M, Szabó L, Abada A, Kiss F, Hegyi P, et al. Janus Kinase Inhibitors Improve Disease Activity and Patient-Reported Outcomes in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of 24,135 Patients. *Int J Mol Sci*. 2022;23(3):1246.
26. Zurita J, Barbosa L, Villasís M. De la investigación a la práctica: fases clínicas

para el desarrollo de fármacos. *Rev Alerg Mex.* 2019;66(2):246-53.

27. Yamaoka K. Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis. *Curr Opin Chem Biol.* 2016;32:29-33.

28. Lauper K, Hyrich KL. How effective are JAK-inhibitors? Perspectives from clinical trials and real-world studies. *Expert Rev Clin Immunol.* 2022;18(3):207-20.

29. Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz A, Moots R, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial. *The Lancet.* 2017;390(10093):457-68.

30. Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020;9(4).

31. Pope JE. Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis. *RMD Open.* 2020;6(1).

32. Van Der Heijde D, Schiff M, Tanaka Y, Xie L, Meszaros G, Ishii T, et al. Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis. *RMD Open.* 2019;5(1).

33. Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al. Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment. *J Rheumatol.* 2019;46(1):7-18.

34. Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al. Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(1):123-32.

35. Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial. *RMD Open*. 2016;2(2).
36. Huang F, Luo Z chun. Adverse drug events associated with 5mg versus 10mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):523-34.
37. Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Inoue Y, Fujino Y, et al. Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting. *Ann Rheum Dis*. 2021;80(9):1130-6.
38. Huang F, Luo Z chun. Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *BioDrugs*. 2018;32(5):415-23.
39. 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):1404-19.
40. Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A, et al. Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs: results from SELECT-NEXT. *Arthritis Res Ther*. 2019;21(1).
41. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, et al. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network

Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2020;37(5):2356.

42. van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MEF, Chen S, et al. Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator–Controlled Trial. *Arthritis and Rheumatology.* 2020;72(10):1607-20.

43. Peterfy CG, Strand V, Friedman A, Hall S, Mysler E, Durez P, et al. Inhibition of structural joint damage progression with upadacitinib in rheumatoid arthritis: 1-year outcomes from the SELECT phase 3 program. *Rheumatology.* 2022;61(8):3246-56.

44. Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al. Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study. *RMD Open.* 2022;8(1).

45. Burmester GR, Van den Bosch F, Tesser J, Shmagel A, Liu Y, Khan N, et al. Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Efficacy and Safety Through 5 Years (SELECT-NEXT). *J Rheumatol.* 2024;51(7):663-72.

46. Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2019;322(4):315.

47. Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al. Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and

inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis.* 2021;80(7):848.

48. Sung Y, Lee Y. Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol.* 2021;80(9):889-98.

49. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Z Rheumatol.* 2021;80(4):379-92.

50. Bae SC, Lee YH. Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Z Rheumatol.* 2019;78(6):559-67.

GLOSARIO

ACPA: Anticuerpos Anti-Péptidos Citrulinados Cíclicos

ACR 20: Hay al menos un 20% de mejora en los síntomas, como el dolor y la inflamación en las articulaciones, y al menos un 20% de mejora en otros aspectos como la hinchazón de las articulaciones y los marcadores de inflamación en el cuerpo.

ACR 50: Hay al menos un 50% de mejora en los síntomas, como el dolor y la inflamación en las articulaciones, y al menos un 50% de mejora en otros aspectos como la hinchazón

ACR 70: Hay al menos un 70% de mejora en los síntomas, como el dolor y la inflamación en las articulaciones, y al menos un 70% de mejora en otros aspectos como la hinchazón

ACR: Colegio Americano de Reumatología

AINE: Antiinflamatorio No Esteroideo

Anti-TNF: Inhibidor del Factor de necrosis tumoral

AR: Artritis Reumatoidea

BARI: Baricitinib

BID: Dos veces al día

EULAR: Liga Europea contra el Reumatismo

FAMEb: FARME biológicos

FAMEc: FARME sintéticos convencionales

FAMEd: FARME sintéticos dirigidos

FARME: Fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad

FR: Factor Reumatoide

GC: Glucocorticoides

JAK: Janus cinasas

JAKi: Inhibidores JAK

MCF: Metacarpofalángicas

MTF: metatarsofalángica

MTX: metotrexato

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAD: Enzima Peptidil Arginina Deiminasa

PIP: interfalángicas proximales

QD: Una vez al día

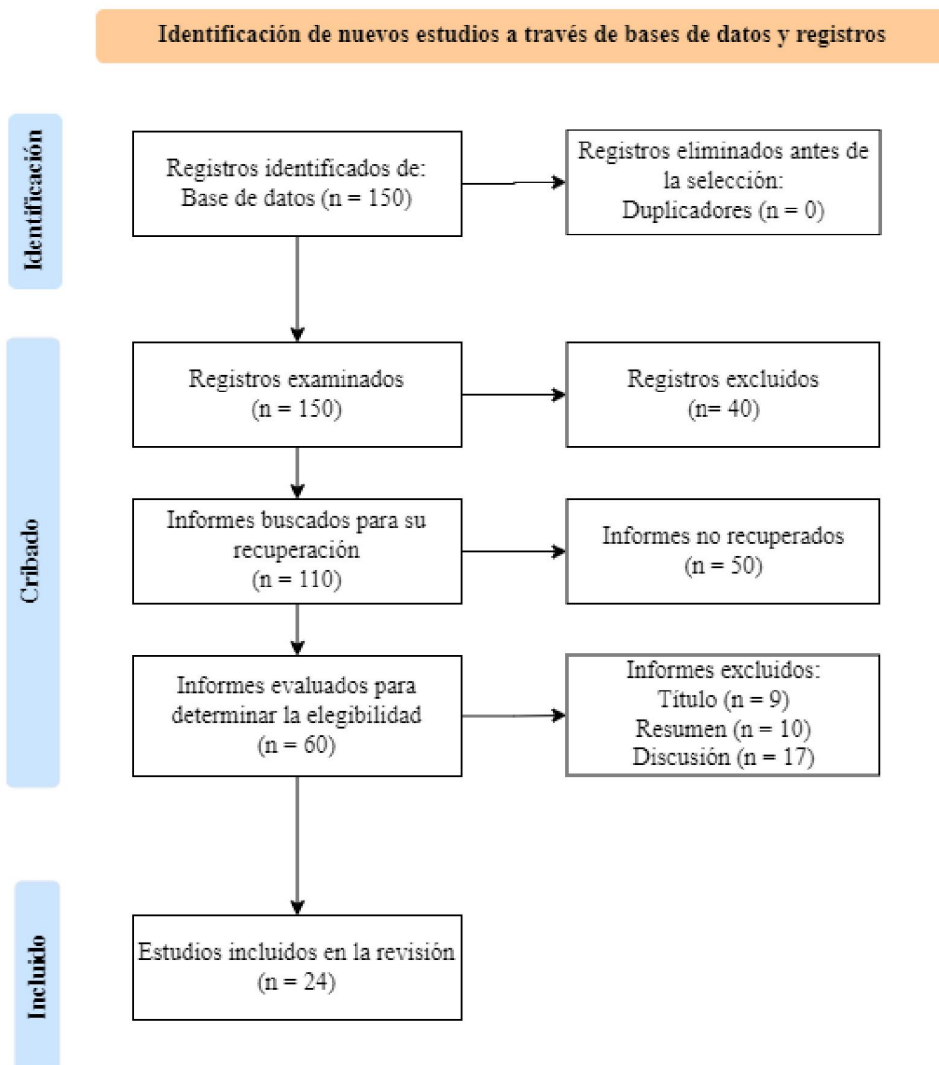
STAT: Proteínas Transductoras de Señal y Activadoras de la Transcripción

TOFA: Tofacitinib

TyK 2: Tirosina quinasa 2

ANEXOS

- Diagrama de flujo selección de estudios.



- Tabla de selección de estudios

Numeración	Año de publicación	Autor	Título de estudio	Nombre de la revista	Cuartil	Incluido	Excluido	Motivo de exclusión
1	2016	Yamaoka K	Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis	Curr Opin Chem Biol	Q1	X		
2	2017	Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz A, Moots R, Luo Z, et al.	Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with methotrexate, and adalimumab with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis (ORAL Strategy): a phase 3b/4, double-blind, head-to-head, randomised controlled trial.	The Lancet	Q1	X		
3	2020	Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S	Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis	Cells	Q1	X		
4	2019	Van Der Heijde D, Schiff M, Tanaka Y, Xie L, Meszaros G, Ishii T, et al.	Low rates of radiographic progression of structural joint damage over 2 years of baricitinib treatment in patients with rheumatoid arthritis.	RMD Open	Q1	X		
5	2022	Lauper K,	How effective are JAK-inhibitors? Perspectives from	Expert Rev	Q2	X		

		Hyrich KL	clinical trials and real-world studies	Clin Immunol				
6	2020	Pope JE	Management of Fatigue in Rheumatoid Arthritis	RMD Open	Q1	X		
7	2019	Smolen J, Genovese M, Takeuchi T, Hyslop DL, Macias WL, Rooney T, et al.	Safety Profile of Baricitinib in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with over 2 Years Median Time in Treatment.	J Rheumatol	Q1	X		
8	2020	Sands BE, Taub PR, Armuzzi A, Friedman GS, Moscariello M, Lawendy N, et al.	Tofacitinib Treatment Is Associated With Modest and Reversible Increases in Serum Lipids in Patients With Ulcerative Colitis	Clin Gastroenterol Hepatol	Q1	X		
9	2016	Strand V, Lee EB, Fleischmann R, Alten RE, Koncz T, Zwillich SH, et al.	Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from the randomised phase III ORAL Start trial.	RMD Open	Q1	X		

10	2021	Miyazaki Y, Nakano K, Nakayamada S, Kubo S, Inoue Y, Fujino Y, et al.	Efficacy and safety of tofacitinib versus baricitinib in patients with rheumatoid arthritis in real clinical practice: analyses with propensity score-based inverse probability of treatment weighting	Ann Rheum Dis	Q1	X		
11	2019	Bae SC, Lee YH.	Comparison of the efficacy and safety of tofacitinib and baricitinib in patients with active rheumatoid arthritis: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials	Z Rheumatol	Q4	X		
12	2020	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	Q1	X		
13	2019	Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al.	Effect of Filgotinib vs Placebo on Clinical Response in Patients With Moderate to Severe Rheumatoid Arthritis Refractory to Disease-Modifying Antirheumatic Drug Therapy: The FINCH 2 Randomized Clinical Trial.	JAMA	Q1	X		

14	2021	Sung Y, Lee Y.	Comparative study of the efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib versus methotrexate for disease-modifying antirheumatic drug-naïve patients with rheumatoid arthritis	Z Rheumatol	Q4	X		
15	2021	Lee YH, Song GG	Comparative efficacy and safety of tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs	Z Rheumatol	Q4	X		
16	2021	Combe B, Kivitz A, Tanaka Y, van der Heijde D, Simon JA, Baraf HSB, et al.	Filgotinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate: a phase III randomised clinical trial	Annals of the Rheumatic Diseases	Q1	X		
17	2024	Burmester GR, Van den Bosch F, Tesser J, Shmigel A, Liu Y, Khan N, et al	Upadacitinib in Rheumatoid Arthritis and Inadequate Response to Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: Efficacy and Safety Through 5 Years	The Journal of rheumatology	Q2	X		

			(SELECT-NEXT)					
18	2022	Fleischmann R, Mysler E, Bessette L, Peterfy CG, Durez P, Tanaka Y, et al.	Long-term safety and efficacy of upadacitinib or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis: results through 3 years from the SELECT-COMPARE study	RMD Open	Q1	X		
19	2022	Peterfy CG, Strand V, Friedman A, Hall S, Mysler E, Durez P, et al	Inhibition of structural joint damage progression with upadacitinib in rheumatoid arthritis: 1-year outcomes from the SELECT phase 3 program	Rheumatology	Q1	X		
20	2020	van Vollenhoven R, Takeuchi T, Pangan AL, Friedman A, Mohamed MEF, Chen S, et al.	Efficacy and Safety of Upadacitinib Monotherapy in Methotrexate-Naive Patients With Moderately-to-Severely Active Rheumatoid Arthritis (SELECT-EARLY): A Multicenter, Multi-Country, Randomized, Double-Blind, Active Comparator–Controlled Trial	Arthritis and Rheumatology	Q1	X		


21	2020	Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, et al.	Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis	Advances in Therapy	Q1	X		
22	2018	Huang F, Luo Z chun.	Risk of Adverse Drug Events Observed with Baricitinib 2 mg Versus Baricitinib 4 mg Once Daily for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials	BioDrugs	Q1	X		
23	2019	Huang F, Luo Z chun.	Adverse drug events associated with 5mg versus 10mg Tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	Clinical rheumatology	Q2	X		
24	2019	Strand V, Pope J, Tundia N, Friedman A, Camp HS, Pangan A,	Upadacitinib improves patient-reported outcomes in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs:	Arthritis Research & Therapy	Q1	X		

		et al.	results from SELECT-NEXT					
--	--	--------	--------------------------	--	--	--	--	--

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Doménica Paulina Morocho Chuico portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0106312044**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “**Inhibidores JAK en pacientes con artritis reumatoidea**” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 30 de julio de 2024

F: 
Doménica Paulina Morocho Chuico
C.I. **0106312044**