



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL TOFACITINIB Y BARICITINIB EN EL
TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE:
REVISIÓN SISTEMÁTICA**

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

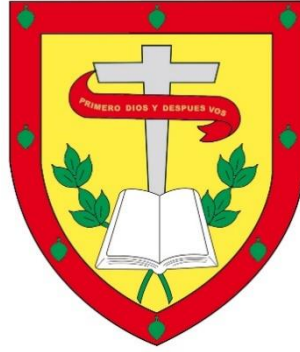
AUTOR: MIZHELL TATIANA DÍAZ CARRERA

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRÍGUEZ, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DEL TOFACITINIB Y BARICITINIB EN EL
TRATAMIENTO DE ARTRITIS REUMATOIDE: REVISIÓN
SISTEMÁTICA**

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

AUTOR: MIZHELL TATIANA DIAZ CARRERA

DIRECTOR: MD. CHRISTIAN BUENAÑO RODRÍGUEZ, ESP

AZOGUES - ECUADOR

2025

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Mizhell Tatiana Díaz Carrera portadora de la cédula de ciudadanía N° **0302633664**. Declaro ser el autor de la obra: **“Eficacia del Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide: revisión sistemática”** 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.

Azogues, **10 de julio de 2025**



MIZHELL TATIANA
DÍAZ CARRERA

F:

Mizhell Tatiana Díaz Carrera

C.I. 0302633664



CERTIFICACIÓN DEL TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado: "Eficacia del Tofacitinib y Baricitinib para el tratamiento de artritis reumatoide: revisión sistemática" realizado por Mizhell Tatiana Díaz Carrera con documento de identidad 0302633664 previo a la obtención del título de Médica, 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; por lo que se encuentra apto para su presentación y defensa ante el respectivo tribunal.

Azogues, 10 de julio de 2025



F:

Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

TUTOR

Eficacia del Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de artritis reumatoide: revisión sistemática

Mizhell Tatiana Díaz Carrera, Christian Eduardo Buenaño Rodríguez

Universidad Católica de Cuenca, mtdiazc64@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Introducción: La artritis reumatoide es una patología crónica que impacta significativamente la calidad de vida de los pacientes. El desarrollo de inhibidores de Janus quinasa, como tofacitinib y baricitinib, representa una alternativa terapéutica eficaz. Sin embargo, es necesario analizar la evidencia disponible para determinar su efectividad y seguridad. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura entre enero de 2010 y junio de 2024, siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA. La búsqueda se efectuó en PubMed, Scopus, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov, utilizando términos MeSH relacionados con tofacitinib, baricitinib y artritis reumatoide. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios comparativos y revisiones sistemáticas que evaluaran eficacia clínica expresada mediante remisión, DAS28 y respuestas ACR. La evaluación de calidad se efectuó con los criterios del NHLBI, y el riesgo de sesgo se valoró mediante la herramienta RoB 2. **Resultados:** Identificamos 45 estudios, los cuales 34 fueron seleccionados tras la aplicación de criterios de elegibilidad. Finalmente, 17 estudios publicados entre 2010 y 2024 cumplieron con los objetivos específicos, destacando la adecuada calidad metodológica y un riesgo bajo de sesgo en dominios clave como la generación de la secuencia aleatoria y el cegamiento de la intervención. Los desenlaces relevantes incluyeron tasas significativas de respuesta clínica (ACR20) y mejoras sostenidas en el índice DAS28, aunque persisten limitaciones en la claridad del reporte de efectos adversos y pérdidas al seguimiento. **Conclusión:** Tanto tofacitinib como baricitinib son alternativas terapéuticas efectivas para el manejo de la artritis reumatoide, con evidencia consistente de mejoría clínica en parámetros estandarizados.

Palabras clave: artritis reumatoide, tofacitinib, baricitinib, eficacia clínica, revisión sistemática

Efficacy of Tofacitinib and Baricitinib in the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review

ABSTRACT

Introduction: Rheumatoid arthritis is a chronic condition that significantly impacts patients' quality of life. The development of Janus kinase inhibitors, such as tofacitinib and baricitinib, represents an effective therapeutic alternative. However, it is necessary to analyze the available evidence to determine their efficacy and safety. **Methods:** A systematic literature review was conducted from January 2010 to June 2024, following PRISMA guidelines. The search was performed in PubMed, Scopus, Cochrane Library, and ClinicalTrials.gov, using MeSH terms related to tofacitinib, baricitinib, and rheumatoid arthritis. Randomized clinical trials, comparative studies, and systematic reviews that evaluated clinical efficacy, as expressed by remission, DAS28, and ACR responses, were included. Quality assessment was performed using NHLBI criteria, and risk of bias was assessed using the RoB 2 tool. **Results:** A total of 45 studies were identified, of which 34 were selected after applying eligibility criteria. Finally, 17 studies published between 2010 and 2024 met the specific objectives, highlighting adequate methodological quality and a low risk of bias in key domains such as random sequence generation and intervention blinding. Relevant outcomes included significant clinical response rates (ACR20) and sustained improvements in the DAS28 scores; however, limitations remain regarding the clarity of adverse event reporting and loss to follow-up. **Conclusion:** Both tofacitinib and baricitinib are effective therapeutic alternatives for the management of rheumatoid arthritis, with consistent evidence of clinical improvement in standardized parameters.

Keywords: Rheumatoid arthritis, tofacitinib, baricitinib, clinical efficacy, systematic review

Índice

| | |
|--|----|
| Introducción | 1 |
| Objetivos | 7 |
| Objetivo general | 7 |
| Objetivos específicos: | 7 |
| 1. Metodología | 7 |
| Diseño | 7 |
| Criterios de elegibilidad | 8 |
| 1.1.1 Criterios de Inclusión..... | 8 |
| 1.1.2 Criterios de Exclusión | 9 |
| 1.1.3 Estrategia de búsqueda | 9 |
| 1.1.4 Selección de estudios..... | 10 |
| 1.1.5 Proceso de extracción de datos | 10 |
| 1.1.6 Evaluación de calidad metodológica | 10 |
| 1.1.7 Evaluación del riesgo de sesgo..... | 11 |
| 1.1.8 Medidas de efecto..... | 11 |
| 2. Resultados | 11 |
| 3. Discusión..... | 23 |
| 4. Conclusiones | 27 |
| 5. Referencias..... | 29 |
| 6. Anexo 1..... | 33 |
| ANEXO 2 | 34 |

Introducción

La artritis reumatoide es una patología autoinmunitaria crónica degenerativa que perjudica al sistema articular de manera progresiva, provocando inflamación, destrucción articular e incapacidad para la movilización. Estas pueden presentar períodos de exacerbación e incluso remisiones, y no necesariamente se asocia a manifestaciones sistémicas (1), (2). En el año 2020 se estimó que alrededor de 17.6 millones de personas tenían diagnóstico de artritis reumatoide, con mayor prevalencia en un 70 % en mujeres mayores de 55 años (3). Actualmente, se calcula que entre el 0.3 % y el 1.2 % a nivel mundial está siendo afectada (4).

En América Latina, se considera que el 0.2–0.5 % de los pacientes mayores de 16 años presentan artritis reumatoide (6). La causa exacta continúa siendo desconocida, pero se han identificado diversos factores predisponentes, como la susceptibilidad genética (en particular los alelos HLA-DRB1 y HLA-B27), las infecciones virales, el consumo de cigarrillo y la obesidad, que incrementan el riesgo de desarrollar esta patología (5).

La incidencia y prevalencia en Latinoamérica dependen de la etnia, por lo que existen varios estudios en diferentes países del continente: México presenta una prevalencia del 1,6%, mientras que en Brasil el 0,46 – 1.0 % de su población es diagnosticada con AR, en Colombia con una prevalencia del 0,15 % (6).

Según el Instituto de Métricas de Salud Estadounidense, en el proyecto denominado Carga Global de Enfermedad a los años de vida ajustados por discapacidad, se estimó que, en el año 2017, Argentina presentó una prevalencia de 17,29 por 100.000 habitantes por año, con una mortalidad de 0,47 por 100.000 habitantes al año, muy similar en el caso de México. Un estudio publicado en *Lancet Rheumatology* pronostica que 31,7 millones de personas vivirán con diagnóstico de artritis reumatoide (6).

Con el creciente estudio de la AR, el diagnóstico temprano y su manejo oportuno pueden obtener buenos resultados. Sin embargo, muchos pacientes no reciben un tratamiento o son resistentes, provocando la destrucción de las articulaciones lo que puede provocar discapacidad, menor funcionalidad, desempleo y la reducción de las expectativas de vida, asociándose estas a las complicaciones sistémicas, entre ellas manifestaciones

pulmonares como la vasculitis, nódulos pulmonares y abscesos, que aumentan entre el 60% y el 80% debido a infecciones asociadas al uso de inmunosupresores o tóxicos pulmonares como el Metotrexato y los agentes anti-factor de necrosis tumoral (7).

También existen complicaciones neurológicas afectando al SNP y SNC las cuales pueden provocar una simple parestesia o incluso llevar a una muerte súbita, esto debido a la inflamación articular que comprime la médula espinal, nervios periféricos. Los trastornos del SNC provocan en el paciente meningitis reumatoide, nódulos y, la más reportada en el 50% de los casos, la mielopatía cervical (6), (7).

Entre las manifestaciones cardiovasculares, encontramos insuficiencia cardiaca, pericarditis, miocarditis y el evento cerebrovascular, que es la principal causa de muerte en los pacientes con AR, con una tasa de mortalidad de 1,5 a 3 veces mayor que en la población en general. Por último, las complicaciones más notorias son las musculoesqueléticas. En la primera etapa se produce la osteopenia periarticular, erosiones óseas, fracturas y osteoporosis, con una prevalencia del 1,5 al 2%. De larga duración, sin tratamiento o con un mal manejo, puede provocar anquilosis articular (7).

Para el manejo de la AR, es necesario establecer objetivos, entre ellos: prevenir el daño articular, progresión de la enfermedad, pérdida de la funcionalidad, disminuir las manifestaciones clínicas, la remisión o baja actividad de la hiperplasia de sinoviocitos fibroblastos, el incremento de vascularidad y el infiltrado de células T, para mejorar el estilo de vida. El objetivo final es lograr la remisión libre de fármacos (8).

A pesar de los avances terapéuticos alcanzados en las últimas décadas, un porcentaje considerable de pacientes con artritis reumatoide continúa presentando síntomas persistentes y progresión estructural de la enfermedad que compromete la funcionalidad y calidad de vida (9). El abordaje farmacológico se fundamenta en dos estrategias principales: la monoterapia secuencial y la combinación gradual. La monoterapia tradicional se inicia, en la mayoría de los casos, con un FAME, siendo metotrexato el agente de primera elección debido a su eficacia ampliamente demostrada. (10).

Se debe considerar la administración de un FAME en conjunto con un glucocorticoide, se ha demostrado beneficios en la inducción de respuesta clínica temprana (11). En este contexto, los inhibidores de Janus quinasa (JAK), como tofacitinib y baricitinib, han emergido como opciones innovadoras, demostrando eficacia significativa en ensayos

clínicos controlados que evalúan parámetros de actividad inflamatoria y progresión radiográfica (12).

La necesidad de una revisión sistemática surge ante la ausencia de consenso claro respecto a cuál de estos inhibidores de JAK ofrece mejoría en el control de la enfermedad en su fase activa, reducción de la progresión del daño articular y optimización de la calidad de vida de los pacientes. Asimismo, resulta esencial caracterizar y comparar sus perfiles de seguridad, dado que ambos agentes actúan sobre múltiples vías de señalización inmunológica, lo que incrementa el riesgo de eventos adversos significativos dependientes de la dosis y la duración del tratamiento (13).

Ante esto surge la pregunta de investigación: ¿En pacientes con Artritis Reumatoide cuál es la efectividad del Tofacitinib y Baricitinib en las tasas de remisión y baja actividad de la enfermedad?

MARCO TEÓRICO

Artritis reumatoide

La AR es una enfermedad autoinmunitaria sistémica, crónica e inflamatoria, que ataca a las articulaciones simétricamente y encontramos hipertrofia de la membrana sinovial, pérdida ósea y cartílago que lleva a una deformidad articular, con el tiempo puede comprometer órganos adyacentes actuando de manera extraarticular en un 30% (14).

Etiología

La etiología continúa siendo en gran medida desconocida; no obstante, diversos estudios han identificado un componente genético significativo que contribuye a su desarrollo. Se estima que aproximadamente el 60 % del riesgo de la enfermedad está determinado por factores hereditarios, entre los cuales destacan las variantes del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase II, particularmente los alelos del HLA-DRB1, que codifican proteínas presentadoras de antígenos en los leucocitos (14).

Estas moléculas ejecutan una señal de activación de la respuesta inmune, ya que facilitan el reconocimiento de antígenos propios y extraños. Cuando existe una alteración en estos genes, la presentación antigénica resulta defectuosa, favoreciendo la activación autoinmunitaria y la destrucción tisular. Además del complejo mayor de

histocompatibilidad, investigaciones recientes han identificado otros loci implicados, como el PTPN22 y el STAT4, los cuales regulan vías intracelulares de señalización que promueven la inflamación crónica y la pérdida de tolerancia inmunológica (15), (8), (16).

Patogenia de la artritis reumatoide

En las etapas iniciales la respuesta inmunitaria es mediada principalmente por linfocitos T que interactúan con antígenos artritogénicos presentados por moléculas del complejo (HLA) de clase II. Desde el punto de vista histológico, la membrana sinovial muestra cambios característicos, entre los que destacan la hiperplasia de sinoviocitos fibroblásticos, el incremento de la vascularidad y un infiltrado denso de células inflamatorias. Este infiltrado se compone predominantemente de linfocitos T CD4+, con un perfil polarizado hacia células Th1 y Th17, acompañadas de un déficit relativo de células Th2 y linfocitos T reguladores (17).

Asimismo, macrófagos y células dendríticas desempeñan un papel relevante como células presentadoras de antígeno, favoreciendo la activación sostenida de la respuesta inflamatoria. En las fases tempranas de la enfermedad, los macrófagos migran hacia la membrana sinovial, mientras que las células T CD4+ se infiltran en el tejido sinovial, produciendo citocinas y quimiocinas proinflamatorias que perpetúan la inflamación (1).

Estos mediadores, junto con diversas enzimas liberadas en el microambiente articular, contribuyen a la destrucción progresiva del cartílago y la deformidad articular características de la artritis reumatoide (6). La producción local de inmunocomplejos implica a células del revestimiento sinovial y del endotelio vascular inflamado. Las células plasmáticas sintetizan autoanticuerpos específicos, como el factor reumatoideo y los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (ACPA), los cuales se asocian con mayor gravedad y progresión más rápida de la enfermedad (18).

El desarrollo clínico de la patología se ha dividido en seis fases evolutivas: la fase preclínica, que comprende la predisposición genética, la exposición a factores biológicos y la aparición de autoinmunidad; y las fases sintomáticas, que incluyen la manifestación clínica, la artritis indiferenciada y, finalmente, el diagnóstico establecido (1). La enfermedad suele debutar de forma insidiosa, con síntomas generales como astenia, pérdida de apetito, dolor e inflamación articular que, en ocasiones, pueden simular

infecciones virales agudas. A medida que progresa, aparecen manifestaciones articulares simétricas, rigidez matutina superior a una hora y limitación funcional. Las articulaciones más frecuentes incluyen muñecas, metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsofalángicas, hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos (19).

Diagnóstico de artritis reumatoide

Para establecer el diagnóstico resulta fundamental integrar criterios clínicos, pruebas de laboratorio e imágenes complementarias. Entre los estudios serológicos de mayor relevancia se encuentran la detección del factor reumatoide (FR) y de los anticuerpos antipéptidos citrulinados cíclicos (anti-CCP o ACPA), así como la medición de reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de eritrosedimentación (VSG), que reflejan el grado de inflamación sistémica (1). La pérdida progresiva de la estructura ósea y articular constituye uno de los hallazgos más característicos y relevantes en el proceso diagnóstico, habiéndose documentado tanto en estudios clínicos como en ensayos controlados que demuestran la rapidez con la que el daño erosivo se instala desde fases tempranas de la enfermedad (19).

De acuerdo con la Revista Colombiana de Reumatología y otras guías internacionales, se recomienda que en los casos de sospecha de artritis reumatoide seropositiva se utilicen los criterios clasificatorios ACR/EULAR 2010 como referencia principal en la impresión diagnóstica. Estos criterios contemplan la combinación de manifestaciones clínicas articulares con la presencia de autoanticuerpos (ACPA y FR), niveles elevados de reactantes de fase aguda y la duración de los síntomas. Además, en situaciones en las que persistan dudas diagnósticas pese a los hallazgos clínicos y serológicos, se sugiere recurrir a técnicas de imagen más sensibles como la ecografía musculoesquelética y la resonancia magnética, que permiten identificar sinovitis activa y erosiones incipientes no visibles en radiografías convencionales (20), (21).

Manejo de artritis reumatoide

El tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide contempla diversas opciones terapéuticas que varían en función de la fase evolutiva de la enfermedad y la respuesta individual del paciente. En etapas iniciales, los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), solos o en combinación con glucocorticoides, se emplean para el control sintomático

mientras se introducen los fármacos modificadores de la enfermedad (FAME), generalmente entre la segunda y la duodécima semana de evolución (1). No obstante, el uso prolongado de estas opciones exige precaución debido a su perfil de efectos adversos. Los corticoides en dosis bajas han mostrado utilidad para aliviar la sintomatología y retardar la progresión del daño estructural, destacándose la combinación de prednisolona 7,5 mg con un FAME, la cual se asocia con un pronóstico más favorable en los dos primeros años de tratamiento (22).

Entre los FAME convencionales, la cloroquina, hidroxicloroquina y sulfasalazina pueden contribuir al alivio de los síntomas iniciales, pero en monoterapia no han demostrado ralentizar el daño radiológico, motivo por el cual se recomienda su uso en combinación con metotrexato. Sin embargo, los riesgos de toxicidad retiniana, especialmente en pacientes mayores de 40 años, limitan su prescripción de forma prolongada. El fármaco de elección sigue siendo el metotrexato, un antimetabolito que actúa inhibiendo la proliferación de células inmunitarias y reduciendo la inflamación sinovial. En los últimos años, se ha producido un cambio significativo en el enfoque terapéutico de la artritis reumatoide, que ahora combina fármacos de acción rápida para el control de síntomas, como AINEs y corticoides, con una estrategia basada en FAME, capaces de modificar la historia natural de la enfermedad (23).

A pesar de estas estrategias, un número importante de pacientes continúa presentando actividad inflamatoria residual y progresión estructural, situación que ha impulsado el desarrollo de nuevas terapias dirigidas. Entre ellas se encuentran los inhibidores de Janus quinasa (iJAK), moléculas sintéticas administradas por vía oral que actúan bloqueando enzimas intracelulares esenciales en la transmisión de señales inflamatorias (10), (24). Estos agentes han demostrado eficacia notable en el control de la enfermedad moderada a severa, tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato, especialmente en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento convencional (25).

Dentro de este grupo, el baricitinib inhibe de forma selectiva JAK1 y JAK2, modulando procesos vinculados con la hematopoyesis y la activación inmune. Su eficacia y seguridad fueron evaluadas en estudios fase III que evidenciaron mejoras significativas en remisión clínica y respuesta ACR20/50/70 tras 12 semanas de tratamiento con dosis de 4 mg diarios (10). Por su parte, tofacitinib fue el primer inhibidor de JAK aprobado para el manejo de la artritis reumatoide. Este actúa principalmente sobre JAK1 y JAK3, bloqueando la

producción de citocinas proinflamatorias responsables de la destrucción articular. Al igual que baricitinib, ha mostrado mejoría clínica relevante en pacientes refractarios a FAME (11), (26). Sin embargo, su uso requiere un enfoque cauteloso, pues se ha asociado con un riesgo de tromboembolismo venoso profundo y pulmonar, sobre todo en aquellos pacientes con factores de riesgo cardiovascular o edad mayor de 65 años, se sugiere el uso de Warfarina, heparina como método preventivo (27), (28), (29).

Objetivos

Objetivo general

Evaluar la efectividad de Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide en adultos.

Objetivos específicos:

- Analizar la calidad y metodología de los estudios que detallan la efectividad del Tofacitinib y Baricitinib.
- Detallar las condiciones preexistentes de los individuos que se incluyeron en los estudios, las dosis, tiempo de seguimiento, y efectividad del Tofacitinib y Baricitinib.
- Describir los efectos adversos del Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide.

1. Metodología

Diseño

La presente revisión sistemática fue diseñada conforme a los lineamientos establecidos por la declaración PRISMA 2020, con el propósito de sintetizar de manera rigurosa la evidencia disponible sobre la eficacia comparativa y el perfil de seguridad de tofacitinib y baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide en adultos. Para ello, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov, incluyendo estudios publicados entre enero de 2010 y junio de 2024. Se emplearon términos MeSH y combinaciones de palabras clave relacionadas con “rheumatoid arthritis”, “tofacitinib”, “baricitinib”, “efficacy”, “safety” y “randomized controlled trial”. Los criterios de inclusión contemplaron ensayos clínicos aleatorizados, estudios comparativos y revisiones sistemáticas que evaluaran al menos un desenlace

clínico de eficacia (como la respuesta ACR20/50/70, la reducción del índice DAS28 o la remisión sostenida) y reportaran datos de seguridad relevantes. La selección de estudios se realizó en dos fases: cribado de títulos y resúmenes, seguido de una lectura completa del texto para confirmar la elegibilidad.

Pregunta PICO

P (Paciente): Pacientes adultos con artritis reumatoide.

I (Intervención): Tofacitinib y Baricitinib

C (Comparador): Placebo, Otros medicamentos

O (Outcome – Resultado): Eficacia del tratamiento, medida por respuesta clínica, reducción del índice DAS28 y remisión sostenida de la enfermedad.

Criterios de elegibilidad

1.1.1 Criterios de Inclusión

Los criterios de inclusión considerados para esta revisión sistemática abarcan diversos aspectos metodológicos y clínicos. En cuanto al tipo de estudio, se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (RCTs), estudios clínicos controlados, siempre que aporten datos primarios. La población objetivo está constituida por pacientes adultos (mayores o iguales a 18 años) con diagnóstico confirmado de artritis reumatoide, basado en los criterios establecidos por el American College of Rheumatology (ACR) y la European League Against Rheumatism (EULAR). Respecto a la intervención, se consideraron aquellos estudios que evalúan el uso de tofacitinib y/o baricitinib como tratamiento farmacológico para esta patología.

El desenlace principal de interés fue la evaluación de la eficacia clínica, la cual debía estar expresada mediante variables reconocidas como la remisión clínica, mejoría en el índice DAS28, respuestas ACR20, ACR50 o ACR70, respuesta sostenida u otros indicadores de eficacia validados en el contexto reumatológico. Solo se incluyeron publicaciones redactadas en idioma inglés o español. Además, se estableció como rango temporal para la inclusión de estudios el periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2024. Finalmente, se exigió la disponibilidad del texto completo de los artículos para permitir una lectura detallada y la adecuada extracción de datos relevantes.

1.1.2 Criterios de Exclusión

Los criterios de exclusión establecidos en esta revisión sistemática tienen como objetivo garantizar la relevancia y calidad metodológica de los estudios seleccionados. En primer lugar, se excluyeron los estudios preclínicos, es decir, aquellos realizados en modelos animales o in vitro, así como editoriales, cartas al editor, resúmenes sin disponibilidad del texto completo, opiniones, revisiones narrativas y estudios duplicados.

Se excluyeron estudios que incluyeran pacientes adultos con enfermedades reumatológicas diferentes a la artritis reumatoide, como por ejemplo lupus eritematoso sistémico o espondiloartritis. También se excluyeron investigaciones que evaluaban inhibidores de JAK distintos a tofacitinib o baricitinib cuando no se presentaba un análisis específico para estos dos fármacos. Respecto al desenlace, se descartaron estudios que no evaluaban la eficacia clínica o que se centraban únicamente en aspectos farmacocinéticos, farmacoeconómicos o en eventos adversos sin establecer una relación directa con la eficacia terapéutica. Asimismo, se excluyeron los artículos publicados en idiomas distintos al inglés o español, y aquellos cuya fecha de publicación fuera anterior al año 2018 o que no se ajustaran al límite superior temporal definido para la búsqueda bibliográfica.

1.1.3 Estrategia de búsqueda

La presente revisión sistemática se desarrolló conforme a la metodología PRISMA, siguiendo los lineamientos establecidos en la Declaración PRISMA 2020, la que proporciona una guía detallada para la elaboración y presentación transparente de revisiones sistemáticas, incluyendo la identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios relevantes. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, Scopus, Cochrane Library y ClinicalTrials.gov, abarcando el periodo comprendido entre enero de 2010 y junio de 2024. Esta búsqueda se enfocó en identificar estudios que evaluaran la eficacia clínica del uso de tofacitinib y baricitinib en pacientes adultos con artritis reumatoide.

Para ello, se emplearon términos específicos en inglés, incluyendo: "Tofacitinib AND Rheumatoid Arthritis AND Efficacy", "Baricitinib AND Rheumatoid Arthritis AND Efficacy", "Tofacitinib OR Baricitinib AND DAS28", "JAK Inhibitors AND Rheumatoid Arthritis", y "Treatment Outcome AND Tofacitinib OR Baricitinib". Se utilizaron

operadores booleanos (AND, OR) y términos MeSH como "Arthritis, Rheumatoid"[Mesh], "Tofacitinib"[Mesh], "Baricitinib"[Mesh] y "Treatment Outcome"[Mesh], aplicando además filtros por idioma (inglés y español), por tipo de estudio (ensayos clínicos) y por año de publicación.

1.1.4 Selección de estudios

La selección de estudios se llevó a cabo en dos etapas sucesivas: cribado y elegibilidad. En la fase de cribado, se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos recuperados para identificar aquellos que potencialmente cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, centrados en estudios clínicos con evaluación de eficacia de tofacitinib y baricitinib en artritis reumatoide. Posteriormente, los estudios preseleccionados fueron sometidos a una lectura completa del texto durante la fase de elegibilidad, con el fin de confirmar su pertinencia para ser incluidos en el análisis final. Solo se consideraron aquellos estudios que cumplieran con todos los criterios metodológicos, clínicos y de reporte establecidos para esta revisión sistemática.

1.1.5 Proceso de extracción de datos

La extracción de datos fue realizada de forma exhaustiva por el autor de la presente revisión. Para ello, se diseñó una matriz de recolección en Microsoft Excel que permitió organizar la información de manera sistemática. Se incluyeron datos como el título del estudio, tipo de diseño metodológico, año de publicación, país de origen, características de los participantes, intervención aplicada, desenlaces relacionados con la eficacia clínica (remisión, respuesta ACR20/50/70, DAS28) y resultados principales. Esta sistematización permitió reducir errores y minimizar el sesgo durante el proceso de recolección, además de facilitar el análisis comparativo entre los estudios incluidos.

1.1.6 Evaluación de calidad metodológica

La calidad de los estudios incluidos fue evaluada utilizando los criterios del *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), los que permiten valorar aspectos clave del diseño metodológico como la aleatorización, el cegamiento, el control de variables de confusión, y la integridad de los datos. De esta manera, se garantizó que las conclusiones obtenidas se sustenten en evidencia confiable y metodológicamente robusta. Los estudios

fueron analizados para determinar si fueron claramente definidos como aleatorizados y si implementaron métodos de asignación adecuados.

1.1.7 Evaluación del riesgo de sesgo

Con el objetivo de asegurar la validez interna de los resultados, se utilizó la herramienta Revised Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Trials (RoB 2). Esta herramienta evalúa cinco dominios fundamentales: (1) generación de la secuencia aleatoria; (2) desviación de las intervenciones previstas; (3) datos de resultado incompletos; (4) medición de los resultados; y (5) selección de los resultados informados. Cada estudio fue clasificado como de “bajo riesgo”, “riesgo poco claro” o “alto riesgo” en cada dominio, y los resultados consolidados fueron graficados mediante para visualizar de manera integral el perfil de calidad de los estudios incluidos.

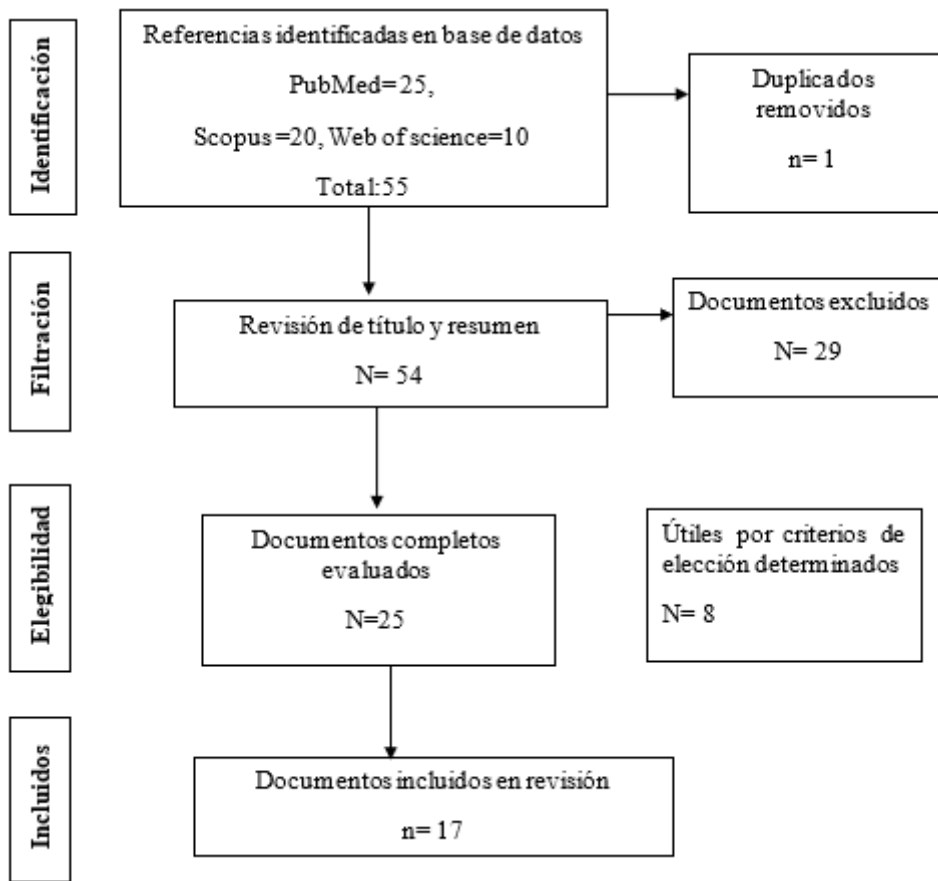
1.1.8 Medidas de efecto

Se priorizó el análisis de desenlaces clínicamente relevantes como la remisión, la mejora en el índice DAS28 y la respuesta ACR en sus diferentes umbrales (ACR20, ACR50 y ACR70), permitiendo así una evaluación cuantitativa y cualitativa del beneficio terapéutico de ambos inhibidores de JAK.

2. RESULTADOS

La presente investigación abordó un total de 55 estudios que guardaban similitud con los criterios de elegibilidad establecidos. Sin embargo, tras la revisión del resumen y título, se halló que 29 no cumplían cabalmente con los requisitos, además de estar uno duplicado. Dicho esto, quedaron óptimos para laborar un total de 25 artículos. De estos 20 formaron parte de la investigación para componentes teóricos de la introducción y útiles para la discusión, pero solamente 17 cumplían cabalmente con los objetivos prediseñados en esta investigación. Por lo que la investigación quedó plasmada según se muestra en la figura 1. Todos los artículos utilizados en los resultados están en idioma inglés.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA






Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

Tabla 1. Análisis de calidad y sesgos de los ensayos clínicos

| N | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | Puntos | Calidad |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|--------|---------|
| | | | | | | | | | | | | | | | | |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|-------|-------|
| Greenwald 2010 (30) | | | | | | | | | | | | | | | 10/14 | MEDIA |
| Fleischmann et al., 2012 (28) | | | | | | | | | | | | | | | 13/14 | ALTA |
| Van Vollenhoven 2012 (31) | | | | | | | | | | | | | | | 10/14 | MEDIA |
| Van der Heijde 2013 (11) | | | | | | | | | | | | | | | 12/14 | ALTA |
| Kremer 2013 (32) | | | | | | | | | | | | | | | 10/14 | MEDIA |
| Boyle et al, 201 (33) 5 | | | | | | | | | | | | | | | 10/14 | MEDIA |
| Dougados 2017 (34) | | | | | | | | | | | | | | | 13/14 | ALTA |
| Genovese 2016 (35) | | | | | | | | | | | | | | | 12/14 | ALTA |
| Tanaka, Y. et al. 2016 (36) | | | | | | | | | | | | | | | 10/14 | MEDIA |
| Taylor et al., 2017 (10) | | | | | | | | | | | | | | | 14/14 | ALTA |
| Keystone EC,2018 (37) | | | | | | | | | | | | | | | 10/14 | MEDIA |
| Tanaka et al., 2018 (38). | | | | | | | | | | | | | | | 13/14 | ALTA |
| Yang Y,2020 (39) | | | | | | | | | | | | | | | 13/14 | ALTA |
| Dougados et al., 2020 (40) | | | | | | | | | | | | | | | 9/10 | MEDIA |
| Barbulescu A, et al. (41) | | | | | | | | | | | | | | | 10/10 | MEDIA |
| Fleischmann R,2012 (42) | | | | | | | | | | | | | | | 9/10 | MEDIA |
| Coombs JH, (43) | | | | | | | | | | | | | | | 9/10 | MEDIA |

| Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies | | | |
|---|---|-------|-------|
| (A) Was the research question or objective in this paper clearly stated? (B) Was the study population clearly specified and defined? (C) Was the participation rate of eligible persons at least 50 %? (D) Were all the subjects selected or recruited from the same or similar populations (including the same time period)? Were inclusion and exclusion criteria for being in the study prespecified and applied uniformly to all participants? (E) Was a sample size justification, power description, or variance and effect estimates provided? (F) For the analyses in this paper, were the exposure(s) of interest measured prior to the outcome(s) being measured? (G) Was the timeframe sufficient so that one could reasonably expect to see an association between exposure and outcome if it existed? (H) For exposures that can vary in amount or level, did the study examine different levels of the exposure as related to the outcome (e.g., categories of exposure, or exposure measured as continuous variable)? |  APLICA | 11-14 | ALTA |
| (I) Were the exposure measures (independent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (J) Was the exposure(s) assessed more than once over time? (|  No se puede determinar | 5-10 | MEDIA |
| K) Were the outcome measures (dependent variables) clearly defined, valid, reliable, and implemented consistently across all study participants? (L) Were the outcome assessors blinded to the exposure status of participants? (M) Was loss to follow-up after baseline 20 % or less? (N) Were key potential confounding variables measured and adjusted statistically for their impact on the relationship between exposure(s) and outcome(s)? |  No aplicable | 0-5 | BAJA |

Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

De acuerdo con la evaluación de calidad metodológica basada en los criterios del National Institutes of Health (NIH), se analizaron diecisiete estudios que investigaron distintas intervenciones terapéuticas. Siete de estos trabajos alcanzaron una puntuación entre 11 y 14, siendo artículos de alta calidad y evidenciándose riesgo bajo de sesgo. Entre ellos se destacan los estudios de Fleischmann et al. (2012), Van der Heijde (2013), Dougados (2017), Genovese (2016), Taylor et al. (2017), Tanaka et al. (2018) y Yang (2020), los cuales presentan una metodología rigurosa y una adecuada transparencia en la descripción de los procedimientos y resultados, confirmando solidez a sus hallazgos. En estos casos, la consistencia de los datos y la adecuada aplicación de criterios de selección, aleatorización y análisis estadístico respaldan la confiabilidad de las conclusiones obtenidas.

Por otro lado, diez estudios fueron clasificados con calidad media al alcanzar puntuaciones entre 9 y 10, lo que implica un riesgo moderado de sesgo que debe ser considerado al interpretar sus resultados. Este grupo incluye investigaciones como las de Greenwald (2010), Van Vollenhoven (2012), Kremer (2013), Boyle et al. (201), Tanaka et al. (2016), Keystone (2018), Dougados et al. (2020), Barbulescu et al. (2020),

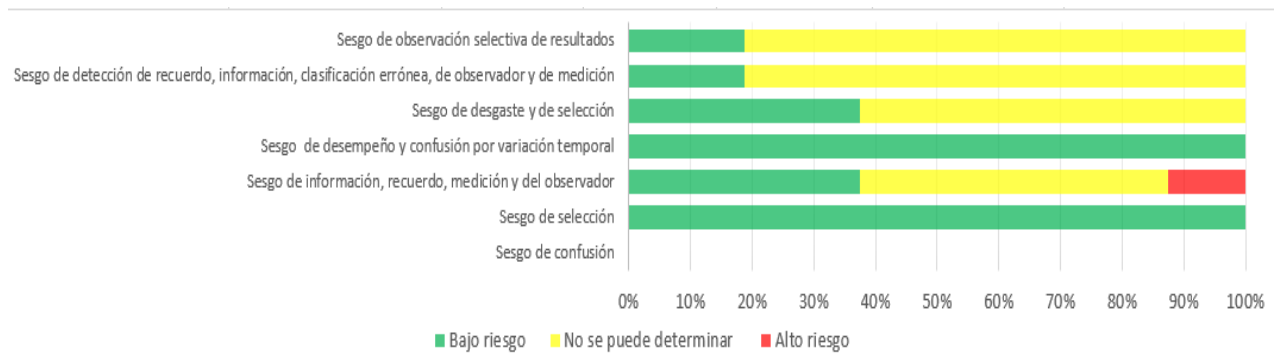
Fleischmann R (2012) y Coombs (2012). Aunque en términos generales cumplen los estándares metodológicos básicos, presentan limitaciones potenciales en el reporte detallado de datos, el seguimiento de participantes o el control de factores de confusión. Por tanto, si bien estos estudios contribuyen de manera relevante a la evidencia disponible, sus resultados requieren ser valorados con precaución y, de ser posible, corroborados mediante investigaciones adicionales con mayor robustez metodológica.

Tabla 2. Evaluación de riesgo de sesgo (RoB 2) – Ensayos clínicos

| Categoría de riesgo | Sesgo de confusión | Sesgo de selección | Sesgo de información, recuerdo, medición y del observador | Sesgo de desempeño y confusión por variación temporal | Sesgo de desgaste y de selección | Sesgo de detección de recuerdo, información, clasificación errónea, de observador y de medición | Sesgo de observación selectiva de resultados |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|---|---|----------------------------------|---|--|
| Bajo riesgo | 81.25 | 100.0 | 37.5 | 100.0 | 37.5 | 18.75 | 18.75 |
| No se puede determinar | 6.25 | 0.0 | 50.0 | 0.0 | 62.5 | 81.25 | 81.25 |
| Alto riesgo | 12.5 | 0.0 | 12.5 | 0.0 | 0.0 | 0.0 | 0.0 |
| Total | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |

Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

Figura 2. Evaluación de riesgo de sesgo (RoB 2) – Ensayos clínicos



Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

La evaluación de los estudios mostró un desempeño metodológico destacado en varios dominios, especialmente en el sesgo de selección y el sesgo de desempeño, donde el 100 % de los trabajos fueron clasificados como de bajo riesgo. Esto evidencia una adecuada aleatorización, ocultamiento de la asignación y control del entorno durante las

intervenciones, asegurando comparabilidad entre grupos y evitando la influencia de factores externos sobre los resultados. Asimismo, el sesgo de confusión fue bajo en el 81.25 % de los casos, aunque algunos estudios de fase II, como Greenwald 2010 y Coombs 2010, presentaron riesgo elevado asociado a tamaños muestrales pequeños y limitaciones metodológicas.

Por otro lado, varios dominios revelaron debilidades importantes en la calidad del reporte. En particular, el sesgo de información y medición solo alcanzó bajo riesgo en el 37.5 % de los estudios, mientras que en el 50 % no fue posible determinarlo por falta de claridad en el cegamiento de evaluadores o en la estandarización de los instrumentos. Asimismo, el sesgo de desgaste presentó incertidumbre en el 62.5 % de los casos debido a la omisión de información sobre el manejo de pérdidas al seguimiento y la aplicación de análisis por intención de tratar.

Finalmente, el sesgo de detección y el sesgo de observación selectiva de resultados compartieron un patrón preocupante: en aproximadamente dos tercios de los estudios no se pudo determinar el riesgo por deficiencias en el reporte de los desenlaces. Esta falta de transparencia sugiere la posibilidad de clasificación errónea o publicación selectiva de resultados, que podría sobrestimar la efectividad observada. En conjunto, aunque los ensayos presentan fortalezas en la validez interna, es recomendable que futuras revisiones sistemáticas realicen análisis de sensibilidad para valorar el impacto de estos sesgos sobre los hallazgos globales.

Tabla 3. Características de los ensayos clínicos incluidos

| Autor y Año | Tipo de Estudio | País | Población | Edad | % Mujeres | Dosis y esquema de tratamiento (intervención y control) | Tiempo de Seguimiento | Efectos Adversos (% y tipo) | % Efectividad |
|------------------------------|---|---|---|-----------------|--------------------|---|---|---|--|
| Greenwald 2010 (30) | Ensayo clínico fase IIa, aleatorizado, doble ciego, dosis-respuesta, controlado con placebo | EE. UU. | Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a FARME. 165 pacientes distribuidos en varios brazos de dosis y placebo: | Media: ~52 años | ~80 % | Baricitinib 1, 2, 4, 7 mg/día vs placebo | 28 días | EA: infecciones leves, cefalea, náusea, aumentos transitorios de creatinina y colesterol total | ACR20: hasta 81 % con 4 mg vs 41 % (placebo); respuesta dosis-dependiente desde semana 2 |
| Fleischman et al., 2012 (28) | Ensayo clínico aleatorizado | España | Pacientes con AR activa 611 pacientes Seleccionados aleatoriamente. | 18-75 años | 60 | Tofacitinib 5 mg BID + Baricitinib 2 mg/día vs placebo | 12 semanas | Cefalea, fatiga (21.4%) | ACR 20: hasta el 59.8% con 5mg de Tofacitinib. Y 65,7% con 10 mg. |
| Van Vollenhoven 2012 (31) | Ensayo clínico fase 3, RCT, doble ciego, con comparador activo (adalimumab | 17 países (EE.UU., Europa, Asia, LatAm, etc.) | 717 pacientes con artritis reumatoide activa + MTX | ≥18 años | ~80 % [†] | Tofacitinib 5 y 10 mg BID vs adalimumab 40 mg cada 2 semanas vs placebo | 12 meses (almacenado o a 6 meses primarios) | Infecciones respiratorias altas, cefalea; tuberculosis pulmonar en 2 pacientes del grupo 10 mg; elevación de LDL/HDL; neutropenia; 6 infecciones graves | ACR20: 51.5 % (5 mg), 52.6 % (10 mg); adalimumab 47.2%; placebo 28.3 % (6 meses) |
| Van der Heijde 2013 (11) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Multinacional (incluye EE. UU., Japón, | Pacientes con AR activa . 797 pacientes fueron aleatorizad | 18-75 años | 82 % | Tofacitinib 5 mg dos veces al día | 12 meses (intermedio) | Infecciones (superiores 25%), elevación transaminasas, aumento de LDL, náusea, | Reducción significativa del daño radiográfico y mejoría clínica sostenida |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|---|--|--------------------|------|--|------------|---|--|
| | | Europa) | os en 3 grupos | | | Tofacitinib 10 mg dos veces al día | | cefalea, infección urinaria | (ACR20 ~51-59%) |
| | | | | | | Placebo dos veces al día, que posteriormente pasaron a tofacitinib en un diseño de rescate | | | |
| Kremer 2013 (32) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Multinacional (incluye EE. UU., Europa, Asia) | Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a FARMES biológicos. 792 pacientes seleccionados. | 18-75 años | 82 % | Tofacitinib 5 y 10 mg BID vs placebo | 6 meses | Infecciones (21.6%), náuseas, cefalea, elevación de transaminasas, dislipidemia, neutropenia leve | ACR20: 51.5 % (5 mg) y 61.8 % (10 mg) vs 25.3 % (placebo) |
| Boyle et al, 201 (33) 5 | Estudio fase Ib, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo (biopsias sinoviales) | EE. UU. | Pacientes con AR activa, candidatos a biopsia sinovial. 14 pacientes seleccionados. | Pro medio: 55 años | 88 % | Tofacitinib 1, 3, 5, 10 mg BID vs placebo | 1 mes | Bien tolerado, sin EA graves en 1 mes. Infecciones leves en <10% de participantes | Reducción significativa de pSTAT1, pSTAT3, pSTAT5 en tejido sinovial; correlación con mejoría clínica temprana |
| Dougados 2017 (34) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Multinacional (Europa, Asia, América Latina) | Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a FARMES (csDMARDs) 684 pacientes | Mediana: 52 años | 80 % | Baricitinib 2 y 4 mg/día vs placebo | 24 semanas | 64 % de EA (baricitinib 4 mg): infecciones (34 %), náuseas, hiperlipidemia, elevación de transaminasas, herpes zóster (1.5 %) | ACR20: 62 % (4 mg de Baricitinib) vs placebo 39%. |

| | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---|--|---|------------------|--------|---|------------------------|--|--|
| | | | seleccionados | | | | | | |
| Genovese 2016 (35) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Multinacional (EE.UU., Europa, Asia y Latinoamérica) | Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a ≥ 1 anti-TNF (refractarios) 527 pacientes seleccionados. | Mediana: 54 años | 80.4 % | Baricitinib 2 y 4 mg/día vs placebo | 24 semanas | EA en 71% (baricitinib 4 mg), infecciones (34%), náuseas, dislipidemia, herpes zóster (2%), neutropenia, trombocitopenia leve | ACR20: 55% (baricitinib 4 mg) vs 27% (placebo); mejoría significativa |
| Tanaka, Y. et al. 2016 (36) | Ensayo clínico fase IIb, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Japón | Pacientes japoneses con AR activa en tratamiento con MTX Pacientes seleccionados 145 | Mediana: 53 años | 90 % | Baricitinib 1, 2, 4, 8 mg/día vs placebo | 12 semanas | Acontecimientos adversos en 75%; infecciones del tracto respiratorio superior (20–25%), náusea, aumento de CPK, un caso de herpes zóster | ACR20: 62% (4 mg), 76% (8 mg) vs 31% (placebo); mejoría significativa en DAS28 y HAQ-DI desde semana 2 |
| Taylor et al., 2017 (10) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo | Multinacional (EE.UU., Europa, Asia) | Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a MTX 1307 pacientes seleccionados | 18–75 años | ~79 % | Baricitinib 4 mg/día vs adalimumab 40 mg c/2 sem vs placebo | 52 semanas | Infecciones del tracto respiratorio superior (14%), náuseas, cefalea, aumento de LDL/HDL, elevación de transaminasas | ACR20: 70% (baricitinib), 61% (adalimumab), 40% (placebo) |
| Keystone EC, 2018 (37) | Extensión abierta de largo plazo de estudios fase III | Multinacional (EE.UU., Europa, Asia, Latinoamérica) | Pacientes con AR que completaron estudios previos con baricitinib. 201 pacientes | 18–75 años | 77 % | Baricitinib 2 y 4 mg/día (sin comparador activo) | 128 semanas (2.5 años) | Eventos adversos en 61%, infecciones en 33%, herpes zóster 3.2%, elevación de enzimas hepáticas, dislipidemia, trombosis | Mantenimiento sostenido de respuestas ACR20/50/70 con baja progresión radiográfica |

| | | | | | | | | | |
|---------------------------------|---|---------------|---|--------------------|--------|---|---|---|---|
| | | | seleccionados | | | | | venosa profunda (0.5%) | |
| Tanaka et al., 2016 (38). | Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, fase III | Japón | 145 pacientes japoneses fueron aleatorizados a recibir: | Pro medio: 53 años | 87.6 % | Baricitinib 1 mg/día (n=36), Baricitinib 2 mg/día (n=36), Baricitinib 4 mg/día (n=36), Placebo (n=37). | 12 semanas (doble ciego) + 52 semanas (abierto) | Eventos adversos en 68.5%, infecciones respiratorias altas, cefalea, hiperlipidemia, elevación CPK, 1 caso de herpes zóster | ACR20: 67.3 % (5 mg), 76.8 % (10 mg), significativamente superior a placebo (22.2 %) |
| Yang Y, 2020 (39) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | China | Pacientes chinos con AR activa con respuesta inadecuada a MTX 231 pacientes seleccionados. | Med ia: 49 años | 84 % | Baricitinib 1, 2, 4, 7 mg/día vs placebo | 24 semanas | EAs totales: 51%; infecciones del tracto respiratorio superior (13%), hipercolesterolemia (6%), herpes zóster (1.3%) | ACR20: 53.4 % (baricitinib) vs 22.6 % (placebo); mejora significativa en DAS28 y HAQ-DI |
| Dougados et al., 2020 (40) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y activo | Multinacional | Total de pacientes con AR aleatorizados: 527 | Med ia: 54 años | 78 % | Tofacitinib 5 mg BID + Baricitinib 2 mg/día vs placebo. Baricitinib 4 mg: 176 pacientes Baricitinib 2 mg: 174 pacientes Placebo: 177 pacientes | 24 semanas | EA en ~70 %; infecciones leves (35 %), elevación de lípidos, casos esporádicos de trombosis y herpes zóster (<2 %) | ACR20: ~60 % (baricitinib) vs ~37 % (placebo); eficacia comparable con adalimumab en múltiples desenlaces (DAS28, HAQ-DI) |
| Barbulescu A, et al. 2022. (41) | Estudio de cohorte retrospectivo, observacional, multicéntrico | Suecia | Pacientes con AR iniciando tratamiento con tofacitinib, baricitinib | Med iana: 60 años | ~75 % | Tofacitinib 5 y 10 mg BID vs adalimumab 40 mg | Hasta 24 meses | No se enfocó en EA en este análisis primario; eventos adversos | ACR no reportado; similar efectividad en CDAI y DAS28 a 6 y 12 meses en |

| | | | | | | | | | |
|-------------------------|--|---------------------------------------|--|-----------------|-------|---|----------------------|---|---|
| | (registro nacional) | | o bDMARDs Total de pacientes incluidos en el análisis: 5,245 | | | cada 2 semanas vs placebo. Baricitinib : 1,098 Tofacitinib : 434 bDMARDs de comparación: 3,713 | | graves fueron analizados en publicaciones paralelas | comparación con bDMARDs; baricitinib y tofacitinib mostraron eficacia comparable entre sí |
| Fleischman R, 2012 (42) | Ensayo clínico fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Multinacional (EE. UU., Europa, Asia) | Pacientes con AR activa con respuesta inadecuada a FARMES biológicos. 611 pacientes seleccionados | Media: 52 años | 85 % | Tofacitinib 5 y 10 mg BID vs placebo | 6 meses (24 semanas) | EA en 54-58%; infecciones respiratorias, cefalea, dislipidemia, aumento de creatinina y transaminasas, herpes zóster (1.6%) | ACR20: 59.8 % (5 mg), 65.7 % (10 mg) vs 26.7 % (placebo); mejoría en HAQ-DI, DAS28-ESR, SF-36 |
| Coombs JH, (43) | Ensayo clínico fase IIa, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo | Multinacional | Pacientes con AR activa y respuesta inadecuada a metotrexato. Total aleatorizados: 264 pacientes | Media: ~51 años | ~80 % | Tofacitinib 5 y 10 mg BID vs placebo. | 6 semanas | EA en 82%; infecciones leves (nasofaringitis), cefalea, aumento de colesterol, elevación de creatinina (transitoria) | ACR20: 70-81% |

Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

AR: Artritis Reumatoide, **EA:** Efectos Adversos, **BID:** Bis in die (dos veces al día) **RCT:** Randomized Controlled Trial (ensayo clínico aleatorizado controlado) **MTX:** Metotrexato. **FARME:** Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad, **csDMARDs:** Conventional Synthetic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (FARME sintéticos convencionales, como metotrexato, leflunomida, sulfasalazina) **bDMARDs:** Biologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs (FARME biológicos, como adalimumab o etanercept) **ACR20/50/70:** Mejora del 20%, 50% o 70% en criterios clínicos definidos por el American College of Rheumatology **DAS28:** Disease Activity Score-28 (índice de actividad de la enfermedad basado en 28 articulaciones) **HAQ-DI:** Health Assessment Questionnaire-Disability

Index (cuestionario de evaluación funcional del paciente) **CDAI**: Clinical Disease Activity Index (índice clínico de actividad de la enfermedad) **SDAI**: Simplified Disease Activity Index **LDL/HDL**: Low-Density Lipoprotein / High-Density Lipoprotein (lipoproteínas de baja y alta densidad, respectivamente) **CPK**: Creatine Phosphokinase (creatinfosfoquinasa, enzima muscular) **pSTAT**: Phosphorylated Signal Transducer and Activator of Transcription (proteína STAT fosforilada, marcador de actividad JAK-STAT)

Uno de los hallazgos más consistentes en la tabla es que tanto tofacitinib como baricitinib muestran una alta eficacia en pacientes con AR activa, reflejada en tasas de respuesta ACR20 que oscilan entre el 51 % y el 76 %, dependiendo de la dosis y la población estudiada (10,11,31,32,35). En particular, baricitinib 4 mg alcanzó respuestas ACR20 superiores al 60 % en múltiples ensayos fase III como RA-BEAM, RA-BUILD y RA-BALANCE (10,34,39), incluso en pacientes refractarios a FARME o anti-TNF (35). Tofacitinib también demostró respuestas sostenidas y significativas en monoterapia o en combinación con metotrexato, con valores ACR20 de hasta 65.7 % (28). Además, ambos fármacos lograron mejorías importantes en escalas funcionales y de actividad inflamatoria como DAS28 y HAQ-DI, lo que indica que su beneficio clínico va más allá de la inflamación articular y se extiende a la calidad de vida del paciente (10,28,32).

En cuanto a los efectos adversos (EA), ambos inhibidores de JAK comparten un perfil de seguridad caracterizado, siendo los más comunes las infecciones leves del tracto respiratorio, elevaciones transitorias de lípidos (LDL/HDL), dislipidemia, náuseas y cefalea (10,12,25). Sin embargo, se reportaron efectos raros e importantes en cuanto a la frecuencia de herpes zóster, hasta 3.2 % en el estudio de Keystone (2018) para baricitinib (37), lo cual es clínicamente relevante en poblaciones asiáticas o inmunocomprometidas (13). Aunque las tasas de eventos adversos graves fueron bajas en general, algunos estudios como Genovese 2016 reportaron episodios esporádicos de trombosis en un 0.5 % y neutropenia con baricitinib (35), lo cual sugiere la necesidad de monitoreo hematológico el primero al mes de tratamiento y posteriormente cada 2 semanas, así como vigilancia cardiovascular continua en pacientes de riesgo (25,27). Tofacitinib, por su parte, presentó incrementos en creatinina sérica y colesterol total desde fases tempranas del desarrollo clínico (43), aunque sin impacto clínico mayor en el corto plazo (28).

Los estudios incluidos en la tabla abarcan desde ensayos controlados aleatorizados (RCTs) en fases II y III hasta estudios observacionales de cohorte, como el de Barbulescu et al. (2022), lo cual fortalece la validez externa de los hallazgos (41). La mayoría de los

ensayos controlados tienen una duración de 12 a 24 semanas (10,31,32,35), aunque algunos como el de Keystone (2018) reportan seguimiento a 128 semanas, evidenciando la eficacia sostenida de baricitinib a largo plazo (37). Es importante destacar que la eficacia se mantiene tanto en monoterapia como en combinación con metotrexato (10,28,32), especialmente en contextos donde los FARME biológicos no son accesibles o están contraindicados (20). Finalmente, la inclusión de estudios realizados en diversas regiones (Japón, China, Europa, América Latina) permite valorar la consistencia de los resultados entre distintas poblaciones (36,38,39), lo cual respalda el uso global de estos fármacos en el manejo de la AR (1,9,20).

3. DISCUSIÓN

El desarrollo clínico de inhibidores de Janus quinasa (JAK), principalmente baricitinib y tofacitinib, ha representado una innovación sustancial en el manejo de la artritis reumatoide (AR), particularmente en pacientes con respuesta insuficiente a fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales y biológicos (1,8). Esta enfermedad inflamatoria sistémica, caracterizada por la destrucción articular progresiva y una carga funcional considerable, sigue siendo un desafío terapéutico a pesar de los avances farmacológicos (2,3). La tabla comparativa sintetiza más de una década de estudios clínicos y registros observacionales que permiten evaluar de manera integral eficacia, seguridad y aplicabilidad en contextos clínicos heterogéneos.

Los ensayos incluidos difieren en diseño, tamaño muestral, duración y comparadores activos. Estudios pioneros como Greenwald (2010) constituyeron fases IIa, doble ciego y controladas con placebo, orientadas a caracterizar la respuesta dosis-dependiente de baricitinib en una cohorte de pacientes con AR activa resistente a FARME (30). La rápida mejoría observada en ACR20, con tasas de hasta el 81 % en el brazo de 4 mg frente a 41 % en placebo en apenas cuatro semanas, subrayó el potencial del fármaco en fases tempranas de investigación. Este efecto dosis-respuesta fue consistente en otros ensayos de fase II como Tanaka et al. (2016), realizados en población japonesa, donde se observaron respuestas superiores al 70 % con dosis de 4–8 mg/día y diferencias clínicamente relevantes en DAS28 y HAQ-DI desde la semana dos (36). Estos resultados

tempranos sustentaron su evolución al desarrollo fase III y su aprobación posterior por agencias regulatorias.

En fases III, estudios multinacionales como Van Vollenhoven (2012), Van der Heijde (2013), Kremer (2013), y Taylor (2017) consolidaron la evidencia de eficacia a mediano plazo en poblaciones diversas (11,31,32,10). Por ejemplo, Van Vollenhoven et al. aleatorizaron 717 pacientes a tofacitinib 5 o 10 mg dos veces al día, adalimumab o placebo, demostrando tasas de ACR20 en torno al 51–52 % con tofacitinib, comparables a adalimumab (47 %) y superiores al placebo (28 %) (31). Este diseño con comparador activo reforzó la validez externa y permitió posicionar a tofacitinib como una alternativa eficaz frente a los biológicos. Asimismo, Keystone (2018) demostró que la respuesta clínica sostenida con baricitinib podía mantenerse durante más de dos años con baja progresión radiográfica, lo que aportó datos relevantes sobre su uso prolongado (37).

En pacientes refractarios a múltiples terapias, Genovese et al. (2016) confirmaron que baricitinib alcanzó tasas de ACR20 de 55 % frente a 27 % con placebo, consolidando su papel en pacientes con AR persistente a ≥ 1 anti-TNF (35). Este contexto refractario representa uno de los mayores desafíos terapéuticos, ya que las probabilidades de lograr remisión disminuyen con cada línea de tratamiento fallido (20). La eficacia mostrada por baricitinib y tofacitinib en estas circunstancias refractarias posiciona a ambos inhibidores de JAK como opciones de rescate en el algoritmo terapéutico propuesto por las guías EULAR y ACR (20,9).

La seguridad, sin embargo, emerge como un aspecto crítico que condiciona el uso de estos fármacos (12,25). Los eventos adversos más frecuentes fueron infecciones del tracto respiratorio superior, cefalea, náusea, elevación de transaminasas y dislipidemia, consistentes con el efecto de la inhibición de JAK sobre vías inmunitarias esenciales (24). Dougados et al. (2017) y Genovese et al. (2016) reportaron tasas de infecciones de hasta el 34 % en pacientes tratados con baricitinib, con episodios esporádicos de herpes zóster y trombocitopenia leve (34,35). Esta asociación se ha descrito previamente con tofacitinib, como en Curtis et al. (2016), quienes observaron un aumento relativo del riesgo de herpes zóster en comparación con los biológicos (13). Asimismo, Keystone (2018) reportó que el herpes zóster ocurrió en 3.2 % de pacientes en extensión a largo plazo, enfatizando la importancia de la vigilancia sostenida (37).

La cuestión de la dislipidemia y la elevación de creatinina fue consistente en varios estudios. Coombs et al. (2010) describieron incrementos transitorios de creatinina y colesterol total, aunque sin relación directa con eventos cardiovasculares en los ensayos de duración limitada (43). Sin embargo, estudios recientes de vigilancia postcomercialización, como ORAL Surveillance (27), han identificado un potencial aumento del riesgo cardiovascular y de neoplasias con tofacitinib en pacientes de alto riesgo, hecho que ha derivado en restricciones regulatorias en algunas jurisdicciones. Este hallazgo refuerza la necesidad de individualizar el tratamiento y monitorizar cuidadosamente a los pacientes con antecedentes cardiovasculares (27).

Respecto a la duración del efecto, estudios prolongados como Keystone (2018) y Taylor et al. (2017) confirmaron que la eficacia sostenida se mantiene durante al menos dos años, con tasas constantes de ACR20/50/70 y bajo deterioro estructural (10,37). Este aspecto es relevante considerando que la AR es una enfermedad crónica que demanda tratamientos prolongados. Los estudios de cohorte como Barbulescu et al. (2022) complementan esta evidencia al mostrar que, en registros de vida real con más de 5000 pacientes, baricitinib y tofacitinib presentaron eficacia comparable a biológicos en CDAI y DAS28 a 6 y 12 meses, corroborando que estos resultados se sostienen fuera del ambiente controlado de los ensayos (41).

Otro aspecto que resulta relevante destacar es la diferencia en el tiempo de inicio de la respuesta clínica entre los inhibidores de JAK y otras clases terapéuticas. Diversos estudios demostraron que tanto tofacitinib como baricitinib pueden inducir mejorías significativas en parámetros como DAS28 y HAQ-DI en un plazo tan breve como dos a cuatro semanas (10,36). Este inicio rápido de acción representa una ventaja en pacientes con actividad inflamatoria intensa o deterioro funcional importante, donde la reducción temprana del dolor y la rigidez articular puede impactar positivamente en la calidad de vida y en la adherencia terapéutica (1,19). En comparación, biológicos como adalimumab suelen requerir un periodo de latencia mayor para alcanzar su efecto máximo (31), lo que refuerza el valor clínico de estos inhibidores de JAK como opciones de inicio rápido.

La cuestión del perfil de seguridad a largo plazo se ha convertido en un tema prioritario de investigación. Si bien en la mayoría de los ensayos clínicos analizados la incidencia de infecciones graves y eventos adversos graves se mantuvo dentro de rangos aceptables, estudios de farmacovigilancia y extensiones abiertas han advertido sobre riesgos

potenciales incrementados de eventos tromboembólicos y cardiovasculares, en particular con dosis elevadas o en pacientes con factores de riesgo preexistentes (25,27). Estos hallazgos motivaron la revisión de las indicaciones regulatorias por agencias como la FDA y la EMA, que recomendaron restringir las dosis de tofacitinib de 10 mg dos veces al día en pacientes mayores de 50 años con comorbilidades cardiovasculares (27). En este contexto, la individualización del tratamiento y la evaluación minuciosa de los antecedentes médicos resultan imprescindibles para optimizar el balance riesgo-beneficio.

La heterogeneidad de las poblaciones incluidas en los ensayos también aporta información de valor clínico. Por ejemplo, en el estudio de Tanaka et al. (2016), realizado exclusivamente en pacientes japoneses, la proporción de mujeres fue cercana al 90 %, mientras que en estudios multicéntricos como Van Vollenhoven et al. (2012) o Taylor et al. (2017) se incluyeron poblaciones más diversas en términos étnicos y geográficos (10,31,36). Esta diversidad contribuye a la validez externa de los resultados y sugiere que los inhibidores de JAK pueden mantener eficacia consistente en diferentes subgrupos poblacionales, independientemente de factores demográficos. No obstante, la necesidad de estudios adicionales en poblaciones latinoamericanas y africanas sigue vigente, dado que la mayoría de los ensayos pivotaes se desarrollaron en regiones de alto ingreso.

En el análisis metodológico, los ensayos incluidos presentan una calidad elevada, con aleatorización adecuada, enmascaramiento doble ciego y empleo de comparadores activos en varios casos (10,31). Sin embargo, deben reconocerse limitaciones inherentes a los diseños de los estudios clínicos, entre ellas, la exclusión de pacientes con infecciones crónicas, neoplasias recientes o comorbilidades severas, lo cual restringe la extrapolación de resultados a la práctica diaria (12,25). Además, la duración relativamente limitada de algunos estudios (por ejemplo, los de seis o doce semanas) impide valorar plenamente los efectos acumulativos y la incidencia de eventos adversos poco frecuentes (43). En este sentido, el seguimiento prolongado reportado por Keystone (2018) y los datos de cohortes nacionales como Barbulescu et al. (2022) ofrecen perspectivas más realistas sobre la seguridad a largo plazo (37,41).

Por último, debe subrayarse que la elección entre tofacitinib y baricitinib en la práctica clínica no depende exclusivamente de la eficacia comparativa. Si bien ambos fármacos demostraron efectividad superior al placebo y similar a inhibidores de TNF en múltiples

variables (ACR20, DAS28, progresión radiográfica) (10,31,35), factores como el perfil de seguridad individual, el costo, la preferencia del paciente y la disponibilidad regulatoria desempeñan un papel determinante. Las guías más recientes de la EULAR y la ACR recomiendan integrar estos elementos en la toma de decisiones compartida, recordando que los inhibidores de JAK constituyen una herramienta poderosa, pero requieren vigilancia estrecha para reducir los riesgos asociados a la inmunosupresión prolongada (20,9). El abordaje personalizado y el monitoreo continuo siguen siendo pilares fundamentales para garantizar resultados clínicos óptimos y sostenibles.

La rapidez de inicio de acción constituye otra característica distintiva. En ensayos de fase II como Greenwald (2010) y Tanaka et al. (2016), la mejoría clínica fue evidente desde las primeras dos semanas (30,36). Este inicio precoz contrasta con otros FARME y algunos biológicos cuyo efecto se observa más lentamente (1,9). La posibilidad de reducir de forma temprana la inflamación y el dolor es una ventaja significativa para los pacientes con alta actividad inflamatoria.

4. Conclusiones

La presente revisión ha permitido evaluar de manera integral la efectividad de tofacitinib y baricitinib en el tratamiento de la artritis reumatoide en población adulta. Los ensayos clínicos y estudios observacionales analizados evidencian que ambos inhibidores de Janus quinasa alcanzan tasas de respuesta clínica favorables, con mejoras significativas en los criterios ACR20, ACR50 y ACR70, así como en índices compuestos de actividad de la enfermedad, tales como DAS28 y CDAI. Este hallazgo confirma que tofacitinib y baricitinib constituyen alternativas eficaces frente a los biológicos, especialmente en pacientes con respuesta inadecuada a FARME convencionales o a anti-TNF. La consistencia de los resultados a corto y mediano plazo, así como su eficacia sostenida en extensiones de seguimiento prolongado, refuerzan su relevancia en el algoritmo terapéutico actual de la artritis reumatoide.

En relación con el análisis metodológico, se constató que los estudios incluidos presentan una calidad robusta, con diseños multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados

con placebo o comparador activo. Estas características metodológicas fortalecen la validez interna de los hallazgos y permiten establecer comparaciones directas de eficacia y seguridad. No obstante, algunos ensayos excluyeron sistemáticamente a pacientes con comorbilidades graves o infecciones latentes, lo que limita la generalización de los resultados a poblaciones con alta carga de enfermedad. Asimismo, los tiempos de seguimiento variaron entre estudios, con periodos de observación que oscilaron desde seis semanas hasta 128 semanas, hecho que condiciona la interpretación de la seguridad acumulativa.

Respecto a las condiciones preexistentes de los individuos estudiados, se observó que la mayoría de las poblaciones incluidas estaban conformadas por adultos con artritis reumatoide activa de moderada a alta actividad, duración media de enfermedad superior a cinco años y elevada proporción de mujeres. La heterogeneidad de los regímenes terapéuticos fue evidente: se administraron dosis de tofacitinib que variaron entre 5 y 10 mg dos veces al día, y de baricitinib entre 2 y 4 mg diarios, ajustadas según los criterios de cada protocolo. Estos esquemas mostraron eficacia consistente en distintas regiones geográficas, incluyendo poblaciones asiáticas, europeas y latinoamericanas, lo que respalda su aplicabilidad global.

Finalmente, en cuanto al perfil de seguridad, se identificaron efectos adversos frecuentes, destacando las infecciones del tracto respiratorio superior, náusea, cefalea, dislipidemia y elevación de enzimas hepáticas. De manera menos frecuente, se notificaron episodios de herpes zóster, neutropenia y eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo preexistentes. Estos hallazgos subrayan la importancia de realizar una evaluación individualizada del riesgo-beneficio y un monitoreo riguroso durante el tratamiento con inhibidores de JAK. En conjunto, la evidencia disponible confirma que tofacitinib y baricitinib son fármacos eficaces para el manejo de la artritis reumatoide activa, con un perfil de seguridad aceptable bajo vigilancia clínica adecuada.

5. REFERENCIAS

1. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38.
2. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96..
3. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the Global Burden of Disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(7):1316–22..
4. Alamanos Y, Drosos AA. Epidemiology of adult rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2005;4(3):130–6..
5. Raychaudhuri S.. Recent advances in the genetics of rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22(2):109–18..
6. 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* [Internet]. 2020 [citado el 19 de diciembre de 2024];37(3):532–40. .
7. Kim J-W, Suh C-H. Systemic manifestations and complications in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado el 19 de diciembre de 2024];9(6):2008. .
8. Urbina CY, Carrera GY, Quintana OS, Guama LN. Actividad y tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Cuba Reumatol*;22(3).. .
9. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38..
10. Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2017;376(7):652–662. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608345>. .
11. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*.2013;65(3):559–570. .
12. Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;13(4):234–43..

13. Curtis JR, Xie F, Yun H, Bernatsky S, Winthrop KL. Real-world comparative risks of herpes zoster in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(10):1843–7..
14. Gregersen PK, Silver J, Winchester RJ. The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 1987;30(11):1205–13..
15. Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet*. 2004;75(2):330–7..
16. Armas-Rodríguez WE, Alarcón-Medina GA, Ocampo-Dávila FD, Arteaga CM, Arteaga Paredes PA. Artritis reumatoide, diagnóstico, evolución y tratamiento. *Rev Cuba Reumatol*. 2019;21(3). .
17. Firestein GS, McInnes IB. Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis. *Immunity*. 2017;46(2):183–96..
18. Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA, Berglin E, Hallmans G, Wadell G, Stenlund H, et al. Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2003;48(10):2741–9..
19. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TW.. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2010;376(9746):1094–108..
20. Asociación Colombiana de Reumatología. Recomendaciones de la Asociación Colombiana de Reumatología para el diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. *Rev Colomb Reumatol*. 2014;21(Suppl 2):S2–26..
21. 1. D’Agostino MA, Terslev L, Aegerter P, Backhaus M, Balint P, Bruyn GA, et al. Scoring ultrasound synovitis in rheumatoid arthritis: a EULAR–OMERACT ultrasound taskforce–Part 1: definition and development of a standardized, consensus-based scoring system. *RMD Open*. 2017;3(1):e000428..
22. Nam JL, Winthrop KL, van Vollenhoven RF, Pavelka K, Valesini G, Hensor EMA, et al. Current evidence for the management of rheumatoid arthritis with glucocorticoids: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(6):1010–4..
23. Van Vollenhoven RF. Treatment of rheumatoid arthritis: state of the art 2009. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5(10):531–41..
24. O’Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(Suppl 2):ii111–5..

25. Cohen S, van Vollenhoven RF, Winthrop KL. Safety of Janus kinase inhibitors for rheumatoid arthritis: clinical trials and real-world experience. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17(6):351–66..
26. Curtis JR, Lee EB, Kaplan IV, Kwok K, Geier J, Benda B, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor: analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. *Ann Rheum Dis*. 2016;75(5):831–41..
27. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386(4):316–26..
28. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071. PMID: 22873530. .
29. McInnes IB, Byers NL, Higgs RE, Lee J, Macias WL, Na S, et al. Comparison of baricitinib, upadacitinib, and tofacitinib safety profiles in rheumatoid arthritis clinical trials. *Arthritis Rheumatol*. 2019;71(Suppl 10):S1764–5..
30. Greenwald M, Fidelus-Gort R, Levy R et al. A randomized dose-ranging, placebo-controlled study of INCB028050, a selective JAK1 and JAK2 inhibitor in subjects with active rheumatoid arthritis. *ArthritisRheum*.2010;62(Suppl 10):2172..
31. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *N Engl JMed*.2012;367(6):508–519. .
32. Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, Isaacs JD. et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013 Aug 20;159(4):253-61. doi: 10.7326/0003-4819-159-4-201308200-00006. .
33. Boyle DL, Soma K, Hodge J, Kavanaugh A, Mandel D, Mease P, et al. The JAK inhibitor tofacitinib suppresses synovial JAK1-STAT signalling in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun;74(6):1311-6. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206028..
34. Dougados M, van der Heijde D, Chen Y-C, Greenwald M, Drescher E, Liu J, et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis*. 2017 Mar;76(5):88–95..
35. Genovese MC, Kremer J, Zamani O, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *N Engl JMed*.2016;374(13):1243–1252. .
36. Tanaka, Y. · Emoto, K. · Cai, Z. et al. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis receiving background methotrexate

therapy: a 12-week, double-blind, randomized placebo-controlled study. *J Rheumatol.* 2016; 43:504-511..

37. Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, de la Torre I, Beattie SD, Rooney TP, Taylor PC. Safety and Efficacy of Baricitinib Through 128 Weeks in an Open-label, Longterm Extension Study in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J Rheumatol.* 2018 Jan;45(1):14-21. doi: 10.3899/jrheum.161161. .
38. Tanaka Y, Takeuchi T, Yamanaka H, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Efficacy and safety of tofacitinib as monotherapy in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, randomized, phase 2 study. *Mod Rheumatol.* 2015 Jul;25(4):514-21. doi: 10.3109/14397595.2014.995875. .
39. Yang Y, Li XF, Zhang X, Bao CD, Hu JK, Xu JH, Li XP, et al. Efficacy and Safety of Baricitinib in Chinese Rheumatoid Arthritis Patients and the Subgroup Analyses: Results from Study RA-BALANCE. *Rheumatol Ther.* 2020 Dec;7(4):851-866. doi: 10.1007/s40744-020-00231-6. .
40. Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, et al. Safety and efficacy of baricitinib in established rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 2020;172(3):188–196. .
41. Barbulescu A, Askling J, Chatzidionysiou K, Forsblad-d'Elia H, Kastbom A, Lindström U, et al. Effectiveness of baricitinib and tofacitinib compared with bDMARDs in RA: results from a cohort study using nationwide Swedish register data. *Rheumatology (Oxford).* 2022 Oct 6;61(10):3952-3962. doi: 10.1093/rheumatology/keac068..
42. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell CA, Bradley JD, et al. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2012 Aug 9;367(6):495-507. doi: 10.1056/NEJMoa1109071..
43. Coombs JH, Bloom BJ, Breedveld FC, Fletcher MP, Gruben D, Kremer JM, et al. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active Janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2010;69:41..

6. ANEXO 1.

Características metodológicas y poblacionales de los estudios incluidos

| Autor y Año | Diseño del Estudio | N° de pacientes | País o Región | Edad media (años) | % Mujeres | Dosis Evaluadas | Tiempo de seguimiento |
|-------------------------|--|-----------------|---------------|-------------------|-----------|--|-----------------------|
| Greenwald, 2010 | Ensayo clínico fase IIa, doble ciego, controlado | 165 | EE. UU. | ~52 | ~80% | Baricitinib 1,2,4,7 mg vs placebo | 28 días |
| Van Vollenhoven, 2012 | Ensayo clínico fase III, doble ciego, con comparador | 717 | Multinacional | ≥18 | ~80% | Tofacitinib 5,10 mg vs adalimumab vs placebo | 12 meses |
| Kremer, 2013 | Ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado | 792 | Multinacional | 18–75 | 82% | Tofacitinib 5,10 mg vs placebo | 6 meses |
| Genovese, 2016 | Ensayo clínico fase III, doble ciego, controlado | 527 | Multinacional | ~54 | 80% | Baricitinib 2,4 mg vs placebo | 24 semanas |
| Tanaka et al., 2016 | Ensayo clínico fase IIb, doble ciego, controlado | 145 | Japón | ~53 | 90% | Baricitinib 1–8 mg vs placebo | 12 semanas |
| Taylor et al., 2017 | Ensayo clínico fase III, doble ciego, con comparador | 1307 | Multinacional | 18–75 | ~79% | Baricitinib 4 mg vs adalimumab vs placebo | 52 semanas |
| Keystone, 2018 | Extensión abierta de largo plazo | 201 | Multinacional | 18–75 | 77% | Baricitinib 2,4 mg (sin comparador) | 128 semanas |
| Barbulescu et al., 2022 | Estudio de cohorte retrospectivo, | 5,245 | Suecia | ~60 | ~75% | Baricitinib, tofacitinib, bDMARDs | Hasta 24 meses |

| Autor y Año | Diseño del Estudio | N° de pacientes | País o Región | Edad media (años) | % Mujeres | Dosis Evaluadas | Tiempo de seguimiento |
|-------------|--------------------|-----------------|---------------|-------------------|-----------|-----------------|-----------------------|
| | observacion | | | | | | |

Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

ANEXO 2.

Comparación de eficacia y perfil de seguridad de Tofacitinib y Baricitinib

| Fármaco | Intervalo de dosis evaluado | % ACR20 alcanzado en estudios clave | Tiempo de respuesta clínica | Principales eventos adversos | Riesgo notable identificado |
|--------------------|-----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|---|--|
| Tofacitinib | 5 mg BID y 10 mg BID | 51–65% | Desde semana 2–4 | Infecciones respiratorias, náusea, cefalea, dislipidemia | Incremento riesgo herpes zóster (13), posibles eventos cardiovasculares (27) |
| Baricitinib | 2 mg/día y 4 mg/día | 55–76% | Desde semana 2–4 | Infecciones respiratorias, elevación transaminasas, dislipidemia, herpes zóster | Riesgo trombosis venosa en subgrupos (25,37) |

Elaborado: Mizhell Tatiana Díaz Carrera

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Mizhell Tatiana Díaz Carrera portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **0302633664**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **“Eficacia del Tofacitinib y Baricitinib en el tratamiento de artritis reumatoide: revisión sistemática”** 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 este proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, **10 de julio del 2025**



MIZHELL TATIANA
DÍAZ CARRERA

F:

Mizhell Tatiana Díaz Carrera

C.I. 0302633664