



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO  
CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**RESPUESTA TERAPEUTICA A INHIBIDORES JAK-STAT EN  
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE**

**TESIS DE POSGRADO**  
PARA OPTAR POR EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE REUMATOLOGIA

**PRESENTA**  
DRA. CAROLINA RAMIREZ BECERRA

**ASESOR DE TESIS**  
DR. JAIME HADID SMEKE

NUMERO DE REGISTRO 217.2022  
CIUDAD DE MEXICO, SEPTIEMBRE 2022



Universidad Nacional  
Autónoma de México



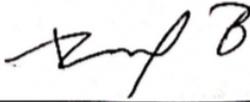
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**RESPUESTA TERAPEUTICA A INHIBIDORES JAK-STAT EN PACIENTES CON  
ARTRITIS REUMATOIDE**



---

**DRA. DENISSE AÑORVE BAILÓN**  
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



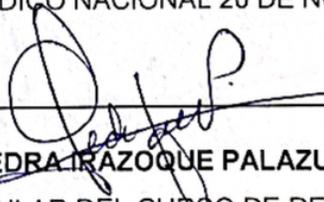
---

**DR. JOSE LUIS ACEVES CHIMAL**  
ENCARGADO DE LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



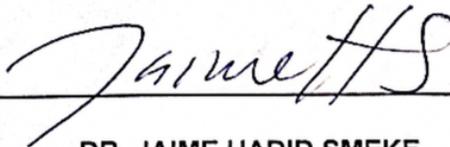
---

**DR. PAUL MONDRAGÓN CONTRERAS**  
COORDINADOR DE INVESTIGACIÓN  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



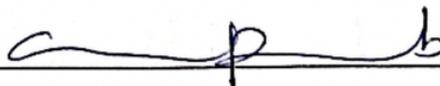
---

**DRA. FEDRA TRAZOQUE PALAZUELOS**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE REUMATOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



---

**DR. JAIME HADID SMEKE**  
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE REUMATOLOGIA Y ASESOR DE TESIS  
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE



---

**DRA. CAROLINA RAMIREZ BECERRA**  
MEDICO RESIDENTE DEL CURSO DE REUMATOLOGIA Y AUTOR DE TESIS



**GOBIERNO DE  
MÉXICO**



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SALUD SOCIAL DEL ESTADO  
DE GUANAJUATO

**CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE  
NOVIEMBRE"**

**Dirección  
Subdirección de Enseñanza e Investigación  
Coordinación de Investigación**

**Oficio: No. 96.230.1.3.2/1332/2022  
Asunto: Protocolo Retrospectivo Aprobado**

Ciudad de México a 02 de agosto del 2022

**Dr. Jaime Hadid Smeke  
Responsable del Proyecto  
Servicio Reumatología  
P r e s e n t e.**

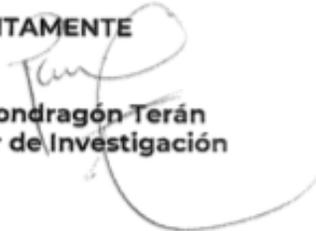
Se hace de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado: **Respuesta terapéutica a inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide**. El cual ha sido evaluado como **protocolo retrospectivo y/o sin riesgo** en sesión conjunta por los comités de Investigación, Ética en Investigación y Bioseguridad locales quienes lo han aprobado y ha quedado registrado en el Departamento de Investigación dependiente de la Dirección Médica con Folio: **240.2022**

Donde funge como responsable del trabajo de investigación de fin de curso del servicio **Reumatología** del residente: **Dra. Carolina Ramírez Becerra**. Por lo que a partir de esta fecha podrá iniciar la investigación y **deberá** cumplir cabalmente con lo estipulado en la Ley General de Salud en materia de Investigación en seres humanos.

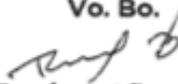
Así mismo deberá entregar a esta Coordinación de forma trimestral el **"Formato de Seguimiento"** donde se consignen los avances de la investigación en cuestión. De la misma manera en el mismo formato al término de la investigación se deben de incluir los resultados y conclusiones del mismo, para poder dar por concluida la investigación.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo y lo invito a seguir en el camino de la investigación en salud.

**ATENTAMENTE**

  
**Dr. Paul Mondragón Terán  
Coordinador de Investigación**

**Vo. Bo.**

  
**Dra. Denisse Añorve Bailón  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación**

c.c.p.- Minuta Coordinación de Investigación.  
PMT/yfc\*

Av. Félix Cuevas No. 540 Col. Del Valle. C.P. 03229, Alcaldía Benito Juárez Ciudad de México CDMX  
Teléfono: 52005003 Extensión: 14465 [www.issste.gob.mx](http://www.issste.gob.mx)



## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres, por ser mi constante fuente de inspiración y apoyo incondicional. Por recordarme todos los días que con ustedes nada me falta. Este logro también es suyo.

A Francisco y Juan Carlos, por siempre creer en mi y hacermelo saber. Me siento muy afortunada de ser su hermana. Son y serán siempre mi orgullo y ejemplo a seguir.

A Illan, por ser mi hogar, mi refugio y mi fuerza. Por estar y amarme en mis mejores y peores momentos. Lo hicimos.

A Adriana, Valeria, Esperanza y Ana por ser mis cómplices, confidentes y amigas estos años, y los que vienen.

A mis profesores, por la confianza, la enseñanza y el ejemplo. Fueron una guía imprescindible en este camino. Gracias.

## ÍNDICE

Autorizaciones.....	2
Resumen.....	6
Abreviaturas.....	7
Introducción.....	9
Antecedentes.....	10
Planteamiento del problema.....	22
Justificación.....	23
Objetivos.....	24
Metodología de la investigación.....	26
Descripción operacional de las variables.....	28
Técnicas y procedimientos empleados.....	34
Procesamiento y análisis estadístico.....	35
Aspectos éticos.....	36
Recursos.....	37
Resultados.....	38
Discusión.....	58
Conclusión.....	62
Referencias bibliográficas.....	63
Anexos.....	67

## RESUMEN

**Introducción:** La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria crónica que conlleva a daño progresivo en la membrana sinovial de las articulaciones. La evolución de la enfermedad puede causar dolor significativo, deformidades, pérdida de la función, deterioro de la calidad de vida e incremento de la morbilidad y mortalidad. El objetivo terapéutico consiste en alcanzar y mantener remisión o la mas baja actividad posible de la enfermedad para mejorar los resultados a largo plazo y reducir la acumulación de daño articular. Los inhibidores de las cinasas Janus (JAK) son la mas reciente clase de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que ha surgido para el tratamiento de la artritis reumatoide, con respuestas variables informadas en la literatura médica.

**Material y métodos:** Se trata de un estudio observacional, descriptivo, longitudinal y retrospectivo en una cohorte de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en manejo con inhibidores JAK-STAT atendidos en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre. Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes tratados con Tofacitinib, Baricitinib o Upadacitinib en el periodo comprendido de enero 2020 a junio 2022. Para evaluar la respuesta terapéutica se utilizó la escala DAS28 o CDAI al inicio del tratamiento y a los tres, seis y doce meses posteriores.

**Resultados:** Se incluyeron 50 pacientes, con una media de edad de 54.6 años, 94% del género femenino. En más del 90% la AR fue seropositiva; y la evolución media de la enfermedad fue de 14.2 años. La principal indicación para el inicio de tratamiento con inhibidores JAK-STAT fue falla o intolerancia a FARME biológico. El fármaco más utilizado fue tofacitinib, seguido de upadacitinib y baricitinib. Del total de pacientes 33.3%, 42.9% y 33.3% se encontraron en remisión, y 31.3%, 22.9% y 55.6% en actividad baja de la enfermedad a los tres, seis y doce meses respectivamente. La adherencia y seguridad fueron adecuadas, no se registraron efectos adversos graves o defunciones durante el seguimiento.

**Conclusiones:** Este estudio mostró mejoría en las escalas compuestas DAS28 y CDAI, así como en cada uno de los dominios que estas contemplan, sobre todo a los tres meses de tratamiento, efecto que se mantuvo en el seguimiento a seis y doce meses en la mayoría de los pacientes.

## ABREVIATURAS

ACPA: Anticuerpos anti-péptidos citrulinados.

ACR: Colegio americano de reumatología.

AIJ: Artritis idiopática juvenil.

APs: Artritis psoriásica.

AR: Artritis reumatoide.

ATP: Trifosfato de adenosina.

BAFF: Factor activador de células B.

CD: Células dendríticas.

CDAI: Índice clínico de actividad de la enfermedad.

CF: Clase funcional.

CMN: Centro médico nacional.

CMR: Colegio mexicano de reumatología.

CPA: Células presentadoras de antígeno.

CPH: Complejo principal de histocompatibilidad.

DAS-28: Puntaje de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones.

EA: Espondilitis Anquilosante.

ECA: Ensayo controlado aleatorizado.

EPO: Eritropoyetina.

EULAR: Liga europea contra el reumatismo.

EVA: Escala visual analógica.

FACIT-F: Dominio de fatiga de la evaluación funcional de la terapia de enfermedades crónicas.

FARME: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad.

FARMEb: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad biológico.

FARMEsc: Fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional.

FDA: Administración de alimentos y medicamentos.

FR: Factor reumatoide.

G-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos.

GH: Hormona de crecimiento.

GM-CSF: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos.

HAQ-DI: Índice de discapacidad del cuestionario de evaluación de la salud.

IL: Interleucina.

IFN: Interferón.

JAK: Janus cinasa.

JAKi: Inhibidores de JAK.

LES: Lupus eritematoso sistémico.

LIF: Factor inhibidor de leucemia.

MTX: Metotrexate.

NIH: Instituto nacional de salud.

OSM: Oncostatina M.

PA: Pacientes año.

PADI: Peptidil Arginina Deiminasa.

PCR: Proteína C Reactiva.

PRO: Resultados comunicados por el paciente.

RI: Respuesta inadecuada.

SDAI: Índice simplificado de actividad de la enfermedad.

SF-36 VT: Dominio de vitalidad de forma abreviada de 36 ítems.

SNP: Polimorfismos de nucleótido único.

STAT: Transductor de señal y activador de la transcripción.

TEP: Tromboembolia pulmonar.

Th: Linfocito T cooperador.

TLR: Receptores Tipo Toll.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

TPO: Trombopoyetina.

TYK2: Tirosina cinasa 2.

T2T: Treat to target (Tratamiento por objetivos).

VHZ: Virus herpes zoster.

VSG: Velocidad de sedimentación globular.

## INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad sistémica inflamatoria y autoinmune que afecta principalmente a las articulaciones. Hasta la fecha, su etiopatogenia no se comprende completamente; se piensa que resulta de una asociación compleja entre factores genéticos, inmunológicos y ambientales. [1]

Desde la década de 1990, el metotrexato (MTX) es el fármaco antirreumático modificador de la enfermedad (FARME) utilizado como primera elección para la AR; y si bien continúa teniendo un lugar preponderante en los esquemas de tratamiento, no todos los pacientes logran la respuesta deseada y hasta el 30% interrumpe su administración dentro del primer año debido a falta de eficacia o efectos secundarios. En los últimos años se han introducido múltiples FARME biológicos (FARMEb) como una forma de inmunoregular más específica, logrando parámetros de eficacia mucho mayores. Sin embargo, aún existe una proporción considerable de pacientes con AR con control subóptimo, pérdida de respuesta o intolerancia a los FARMEb existentes. [1, 2]

El descubrimiento del papel de las cinasas Janus (JAK) y los transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT) en la patogenia de la AR ha dado como resultado una nueva terapia dirigida mediante fármacos de bajo peso molecular capaces de atravesar la bicapa lipídica de la membrana celular: los inhibidores JAK-STAT. Estos ofrecen una terapia oral con una eficacia comparable a la de FARMEb disponibles y un perfil de seguridad similar. Además se les ha atribuido un posible papel en la atenuación del procesamiento central del dolor. Su formulación oral los convierte en una opción de tratamiento particularmente atractiva para los pacientes. Respecto a los efectos adversos reportados, se ha identificado un mayor riesgo de infecciones, sobre todo por herpes zoster, citopenias y eventos trombóticos. [3]

## ANTECEDENTES

La Artritis Reumatoide (AR) es la causa más frecuente de artritis autoinmune a nivel mundial, con una prevalencia que oscila entre el 0,4% y el 1,3% de la población dependiendo del sexo, la edad y la población estudiada. Tiene una incidencia global de 25-50 casos/100 000 habitantes/año. [1, 2]

Si bien se desconoce la causa, se ha demostrado que tanto los factores genéticos como los ambientales y la interacción entre ellos contribuyen a su desarrollo. Entre los genes identificados, los alelos HLA-DRB1 (DRB1\*01 y DRB1\*04; DQ8) representan aproximadamente el 50% de la susceptibilidad genética. Respecto a los polimorfismos de nucleótido único (SNP), más de cien se han relacionado con la AR; muchos de ellos implicados en la inducción, regulación y mantenimiento de las respuestas inmunitarias y compartidos con otras enfermedades inflamatorias crónicas. En cuanto a los factores ambientales, los más importantes son el tabaquismo, la obesidad, la exposición a la luz ultravioleta, las hormonas sexuales, los cambios en el microbioma del intestino, la boca y los pulmones; la enfermedad periodontal y las infecciones. [3, 4, 5]

Aunque no se han identificado autoantígenos específicos, la citrulinación, la carbamilación y otras modificaciones epigenéticas de moléculas de la matriz extracelular (p. ej., colágeno, fibrinógeno, filagrina o vimentina) inducen cambios conformacionales que interrumpen la tolerancia inmunológica al generar neoepítopos a partir de proteínas propias. [5, 6] De hecho, estudios recientes han demostrado que la infección por la bacteria periodontal *Porphyromonas gingivalis* induce respuestas autoinmunes a través de la citrulinación de los péptidos del huésped. [5, 6, 7]

Los dos tipos principales de autoanticuerpos que se encuentran en la AR son el factor reumatoide (FR) y los anticuerpos anti péptidos citrulinados (ACPA). La presencia de cualquiera de ellos, o ambos, define a un paciente con AR "seropositiva" y se correlaciona con el agravamiento de los síntomas de la enfermedad, el daño articular y el aumento de la mortalidad. [4, 5]

Los autoanticuerpos FR, son IgM que se unen a la porción Fc de la inmunoglobulina G (IgG) humana. Se encuentra en el 69% de los pacientes con AR y tiene una especificidad del 60% al 85%. Los ACPA, son IgG, IgA o IgM, que se unen a residuos citrulinados de muchas proteínas propias, como colágeno tipo II, histonas, fibrinógeno, fibronectina, vimentina y  $\alpha$ -enolasa. Se encuentran en el 60-80% de los pacientes con AR, y su especificidad es del 85-99%. El riesgo de aparición de enfermedad en pacientes positivos para FR y ACPA es del 40%. [4]

En la AR, la destrucción del tejido se presenta como inflamación de la cápsula articular, la membrana sinovial, el líquido sinovial, el cartílago y el hueso. [4]

Las manifestaciones clínicas difieren significativamente entre las etapas iniciales y tardías de la enfermedad. La fase temprana se caracteriza por síntomas sistémicos como fatiga, sensación de gripe, articulaciones hinchadas y sensibles, y rigidez matutina; acompañados de niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG). Por el contrario, la AR avanzada presenta un cuadro clínico complejo con la aparición de manifestaciones sistémicas graves como derrame pleural, nódulos pulmonares, enfermedad pulmonar intersticial, vasculitis en arterias de pequeño o mediano calibre, queratoconjuntivitis, aterosclerosis, anomalías hematológicas, mala alineación de las articulaciones, pérdida de la amplitud de movimiento, erosión ósea, destrucción del cartílago y nódulos reumatoides. [4]

Por lo general el diagnóstico es clínico. Los criterios ACR-EULAR de 2010 aunque se desarrollaron principalmente para la identificación de poblaciones homogéneas de pacientes en ensayos clínicos, también pueden ser utilizados para diagnosticar AR. Estos incorporan los siguientes parámetros: afectación articular, duración general de los síntomas, anomalías en VSG y/o PCR y presencia de autoanticuerpos específicos. Tienen una sensibilidad del 82% y una especificidad del 61%. [4]

Una vez que se diagnostica la AR, el objetivo general del tratamiento es alcanzar la remisión o la mínima actividad de la enfermedad posible, en un lapso de aproximadamente 6 meses. [4, 7]

Por definición, los FARME son fármacos que interfieren con los signos y síntomas de la AR, mejoran la función física e inhiben la progresión del daño articular estructural. Se subdividen en 1) FARME sintéticos convencionales, 2) FARME sintéticos dirigidos y 3) FARME biológicos. [4]

Metotrexate es por mucho el FARME sintético convencional más utilizado. Se desarrolló originalmente como quimioterapia, sin embargo, por muchos años se ha empleado para el tratamiento de AR y en la actualidad continúa siendo el tratamiento de primera línea en esta patología por su alta eficacia, perfil de seguridad y toxicidad aceptable y bajo costo. [1, 4]

Los FARME sintéticos dirigidos son un grupo de fármacos que se desarrollaron específicamente para atacar un paso clave en la inducción de respuestas inflamatorias mediada por citocinas: la vía JAK-STAT. Los inhibidores de las cinasas Janus (JAKinibs o JAKi) constituyen la terapia más reciente en AR. [4]

El desarrollo durante las últimas décadas de FARME biológicos representa un avance histórico en el tratamiento de enfermedades autoinmunes e inflamatorias. Estos incluyen anticuerpos monoclonales y proteínas recombinantes que se dirigen a citocinas o sus receptores. [4, 5]

El tratamiento de primera línea para la AR consiste en monoterapia con un fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional (FARMEsc), generalmente Metotrexate, el cual suele combinarse con glucocorticoides durante un periodo aproximado de 3 a 6 meses. Los glucocorticoides se reducen lo antes posible porque sus efectos modificadores de la enfermedad son mínimos y su administración a largo plazo se asocia con efectos secundarios multisistémicos. Con este régimen de tratamiento inicial, del 30% al 50% de los pacientes alcanzan remisión o reducción significativa de la actividad. En caso de que no sea así, se añaden otros scFARME. Si tampoco se logra el resultado deseado, especialmente en pacientes con actividad persistentemente alta de la enfermedad, se deben agregar FARME sintéticos dirigidos o biológicos al esquema de tratamiento. Esta combinación de fármacos da como resultado el control de la enfermedad en un 30-40% adicional. [4]

En los últimos años, con la disponibilidad de múltiples terapias, la posibilidad de obtener una remisión o actividad mínima en los pacientes con AR se ha convertido en una realidad y en el objetivo fundamental del tratamiento. Bajo esta premisa se publicó en el 2010 la estrategia treat to target (T2T) para la AR, la cual se basa en llevar al paciente al control de su enfermedad teniendo un objetivo terapéutico bien identificado (remisión clínica o baja actividad), debiendo realizar los ajustes apropiados en el tratamiento hasta lograrlo. La presencia de articulaciones inflamadas, el dolor articular y la elevación de los reactantes de fase aguda son las consecuencias más directas del proceso inflamatorio y son las variables a considerar al momento de valorar a un paciente. El uso de índices, que combinan estas variables para obtener un resultado único, es mejor que la utilización de las variables aisladas; ya que permiten clasificar a los pacientes en diferentes grados de actividad; y obtener no solo una interpretación global de la enfermedad en un momento dado, sino también comparar medidas entre pacientes y la respuesta al tratamiento. Dentro de los índices compuestos, los criterios del Colegio Americano de Reumatología (ACR), la puntuación de actividad de la enfermedad de 28 articulaciones (DAS28), el índice de actividad de la enfermedad simplificado (SDAI) y, el índice clínico de actividad de la enfermedad (CDAI) son los más utilizados. [8] Criterios de respuesta ACR 20/50/70. Medida compuesta definida como una mejora del 20%, 50% y 70% en el número de articulaciones sensibles e inflamadas combinada con un 20%, 50% y 70% de mejoría en tres de los siguientes cinco criterios: 1) evaluación global del paciente, 2) evaluación global del médico, 3) medida de la capacidad funcional (a través del cuestionario del paciente), 4) escala visual analógica del dolor y 5) Niveles de VSG/PCR. [4, 6]

DAS28-VSG. Puntuación compuesta que incluye cuatro parámetros de la enfermedad: 1) número de articulaciones inflamadas (rango 0- 28), 2) número de articulaciones dolorosas (rango 0- 28), 3) niveles de velocidad de sedimentación globular (mm/hr) y 4) valoración global del paciente (en una escala de 0 a 10).

DAS28-PCR. Utiliza la proteína C reactiva (mg/dL) como parámetro de inflamación general en lugar de la VSG.

CDAI. Toma en cuenta 4 variables: 1) número de articulaciones inflamadas (rango 0- 28), 2) número de articulaciones dolorosas (rango 0-28), 3) valoración global del paciente (en una escala de 0 a 10) y 4) valoración global del médico (en una escala de 0 a 10).

Tabla 1. Índices compuestos de actividad de la enfermedad

<b>Índice</b>	<b>Categoría</b>	<b>Rango</b>
<b>DAS28</b>	Actividad alta	>5.1
	Actividad moderada	3.2 a 5.1
	Actividad baja	2.6 a 3.2
	Remisión	<2.6
<b>SDAI</b>	Actividad alta	>26
	Actividad moderada	11 a 26
	Actividad baja	3.3 a 11
	Remisión	<3.3
<b>CDAI</b>	Actividad alta	>22
	Actividad moderada	10 a 22
	Actividad baja	2.8 a 10
	Remisión	<2.8

La familia JAK-STAT se compone de cuatro cinasas; JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TYK2), y siete STAT (Transductores de señales y activadores de la transcripción): STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5a, STAT5b y STAT6. [1, 8] Las JAK pertenecen a la familia de las tirosina cinasas. Su estructura básica consta de cuatro dominios estructurales compuestos por siete regiones homólogas (JH1–7). JH1 y JH2 denotan los dominios cinasa y pseudocinasa respectivamente. JH1 es el dominio de fosfotransferasa catalítica activa y el objetivo de los Jakinibs es competir con el trifosfato de adenosina (ATP) por este sitio catalítico. El dominio pseudocinasa (JH2) tiene una función reguladora más que catalítica ya que suprime la actividad de la cinasa. El nombre Janus es una alusión al dios romano de dos caras debido a la presencia de estos dos dominios con funciones opuestas en una

misma molécula. [5, 9] (Imagen 1 a,b). Los factores de transcripción STAT contienen un terminal amino, un dominio de bobina enrollada, un dominio de unión al ADN, un enlazador, un dominio SH2 y un dominio de activación transcripcional (TAD). Las proteínas STAT citoplasmáticas inactivas existen principalmente como monómeros o dímeros preformados. [5] (Imagen 1 c,d).

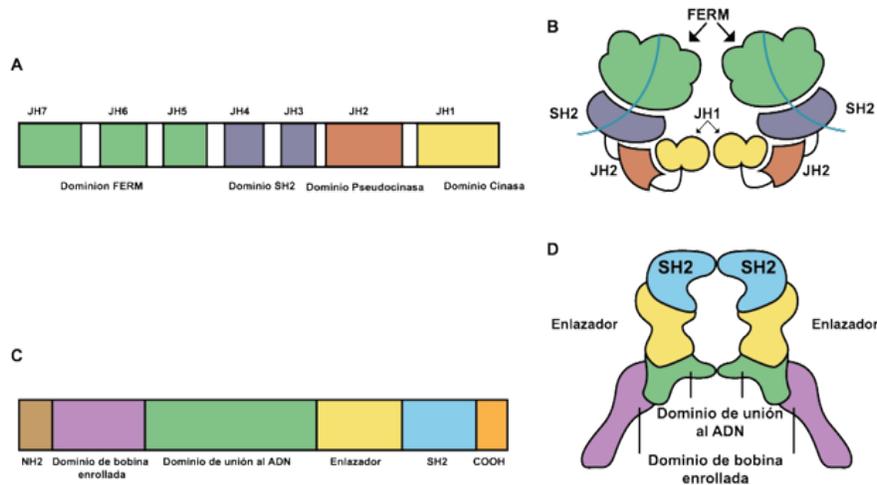


Imagen 1. Estructura lineal y tridimensional de cinasas Janus (JAK) y transductores de señales y activación de moléculas de transcripción (STAT).

La vía JAK-STAT la inicia un ligando o citocina que actúa como una señal extracelular al unirse a su receptor en la membrana celular, lo que, a su vez provoca un cambio conformacional y la activación consiguiente de las JAK implicadas en homodímeros o heterodímeros. Cuando son fosforilados por JAK, los monómeros STAT citosólicos inactivos experimentan un cambio conformacional que permite la formación de homodímeros, heterodímeros o tetrámeros activos. Los STAT activos pueden trasladarse al núcleo, donde promueven la expresión de genes diana, seguida de la síntesis de proteínas. [3, 6]

En general, la vía JAK/STAT representa un hilo común para unificar el papel de múltiples factores solubles implicados en las respuestas inmunitarias e inflamatorias. Muchas citocinas involucradas en la AR (especialmente IL-6, IFN- $\gamma$ ,

IL-12/23) emiten señales a través de esta vía; por lo tanto, es un objetivo terapéutico interesante. [1, 2, 7]

Tabla 2. JAK/STAT y citocinas asociadas.

Citocina	JAK	STAT	Efecto
IFN Tipo I (a, b, λ)	JAK1, TYK2	STAT 1-4	Inmunidad antiviral.
IFN Tipo II (γ)	JAK1, JAK2	STAT 1	Inmunidad antiviral.
IL-6, IL-10, IL-11, IL-13, IL-19, IL-20, IL-22, LIF, OSM.	JAK1, JAK2, TYK2	STAT 1,3	Respuesta inflamatoria.
IL-12, IL-23	JAK2, TYK2	STAT 3,4	Diferenciación Th1 y Th17.
IL-3, IL-5, G-CSF, GM-CSF, EPO, TPO, GH, Prolactina, Leptina	JAK2	STAT 5	Hematopoyesis. Homeostasis metabólica.
IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21	JAK1, JAK3	STAT 3,5,6	Homeostasis y función de linfocitos.

Los Jakinibs son moléculas de bajo peso molecular que pueden transportarse pasivamente a través de la membrana celular y bloquear la actividad de JAK, inhibiendo simultáneamente el efecto de múltiples citocinas. [5, 9]

Actúan bloqueando competitivamente el sitio de unión del trifosfato de adenosina (ATP) en el dominio JH1 a través de interacciones no covalentes; suprimiendo así la actividad enzimática de JAK, y la posterior transducción de señales. Esto implica un mecanismo completamente diferente al de los FARMEb, ya que estos son anticuerpos monoclonales que suprimen solo una citocina específica mientras que los JAKi suprimen simultáneamente la acción de múltiples citocinas pertenecientes a la clase I/II. [2, 10, 11]

Cinco inhibidores de JAK (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Peficitinib y Filgotinib) están actualmente aprobados por diferentes agencias reguladoras para el tratamiento de la AR. [7]

Tabla 3. Inhibidores JAK aprobados en Artritis Reumatoide

JAKi	Selectividad	Ensayos	Dosis	Aprobación
<b>Tofacitinib</b>	JAK1 y JAK3: alta JAK2 y TYK2: baja	ORAL Solo ORAL Standard ORAL Scan ORAL Step ORAL Sync ORAL Start ORAL Strategy ORAL Sequel	5 mg VO 2 veces/día.  11 mg VO 1 vez/día.	FDA: Noviembre 2012. EMA: Marzo 2017. Japón: Marzo 2013.
<b>Baricitinib</b>	JAK1 y JAK2: alta TYK2: moderada JAK3: baja	RA Beacon RA Build RA Begin RA Beam RA Balance RA Beyond	2 mg VO 1 vez/día.	FDA: Mayo 2018 EMA: Febrero 2017. Japón: Julio 2017.
<b>Upadacitinib</b>	JAK1: alta.	SELECT Beyond SELECT Next SELECT Monotherapy SELECT Choice SELECT Compare SELECT Early	15 mg VO 1 vez/día.	FDA: Agosto 2019 EMA: Diciembre 2019. Japón: Enero 2020.
<b>Filgotinib</b>	JAK1: alta.	DARWIN1 DARWIN2 DARWIN3 FINCH1	100 mg VO 1 vez/día.  200 mg VO 1 vez/día.	

		FINCH2 FINCH3 FINCH4		
<b>Peficitinib</b>	JAK3: moderada JAK1: baja JAK2: baja TYK2: baja	RAJ1 RAJ2 RAJ3 RAJ4	100 mg VO 1 vez/día. 150 mg VO 1 vez/día.	Japón: Marzo 2019.

Tofacitinib. Fue el primer inhibidor de JAK desarrollado (1990) y comercializado (2013) para el tratamiento de la AR activa moderada a grave. Es un panJAKi con mayor selectividad para JAK1/JAK3 y menor actividad en JAK2 y TYK2. [3, 10]

Baricitinib. Es un inhibidor no selectivo de JAK dirigido preferentemente a JAK1 y JAK2, con actividad moderada contra TYK2 y actividad mínima contra JAK3. Recibió la aprobación de la FDA para el tratamiento de AR en mayo de 2018. [1, 3]

Upadacitinib. Es un inhibidor selectivo de JAK1 aprobado por la FDA desde agosto de 2019. La combinación de Upadacitinib + MTX demuestra las tasas de respuesta ACR más altas entre los JAKi disponibles. [1, 12]

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de los Jakinibs

JAKi	Unión a proteínas	Metabolismo	Excreción	Vida media
<b>Tofacitinib</b>	39%	Renal 30%, Hepático 70% (CYP-3A4, CYP-P2C19)	Orina 80%, Heces 14%	3 hr Tab 5 mg 6 hr Tab 11 mg
<b>Baricitinib</b>	44-56%	CYP-3A4	Orina 75%, Heces 20%	8 hr
<b>Upadacitinib</b>	52%	CYP-3A4, CYP-3A5, CYP-2D6	Orina 43%, Heces 53%	8-14 hr

Todos los ensayos clínicos realizados durante el proceso de aprobación de cada uno de los JAKinibs fueron ensayos controlados aleatorizados (ECA) fase III. A pesar de que los objetivos primarios difirieron entre ellos, la eficacia de los JAKi se demostró en diversas situaciones clínicas, por ejemplo, respuesta inadecuada a FARMEsc o FARMEb, e incluso en pacientes *naïve* a tratamiento. Las cifras no ofrecen una comparación directa entre los inhibidores de JAK, ya que sus eficacias se determinaron por separado. [13, 14]

El hecho de que algunos pacientes informan reducción del dolor después de las primeras dosis de Tofacitinib o Baricitinib sugiere que los JAKi no solo reducen la inflamación sistémica en la AR, si no que modulan las respuestas nociceptivas tanto periféricas como centrales. [15, 16] La fatiga es uno de los síntomas dominantes en pacientes con artritis reumatoide, afectando al 80% de esta población. En los ECA realizados hasta el momento, Tofacitinib y Baricitinib redujeron la fatiga en cinco y tres ensayos clínicos, respectivamente. [1, 17]

Debido a que los Jakinibs bloquean simultáneamente la señalización de citocinas importantes para una variedad de funciones fisiológicas, sus efectos secundarios a menudo pueden estar directamente relacionados con su mecanismo de acción. [17, 18] Los eventos adversos informados con mayor frecuencia durante el tratamiento con inhibidores de JAK en pacientes con AR son las infecciones. Si bien la incidencia de infecciones del tracto respiratorio superior e inferior y del tracto urinario no complicadas es mayor en comparación con la población general, es similar a la reportada con el uso de FARMEb. Sin embargo, la tasa de infecciones graves es menor con los inhibidores de JAK (2.7-3.1/100 PA) en comparación con los FARMEb (3-5/100 PA). La tuberculosis se observó con una frecuencia de 1.5/1000 pacientes-año, principalmente en zonas con endemidad media-alta. Por lo tanto, las pruebas para detectar tuberculosis latente deben realizarse antes del inicio de esta clase de medicamentos. [1, 18] El uso de Jakinibs se asoció a un riesgo notablemente mayor de infección por virus herpes zoster (VHZ). La combinación de datos de los ECA de Tofacitinib reveló una tasa de incidencia de infección por VHZ 1,5 a 2 veces más alta que la observada normalmente en la población con AR y más

alta que la tasa observada en aquellos con FARMEd. Esto puede reflejar el efecto de la regulación a la baja de interferones y otras citocinas responsables de la eliminación viral. [1, 5]

Es sabido que la vía JAK2 está implicada en la patogenia de linfomas y leucemias, por lo que si bien los inhibidores de JAK pueden tener un efecto protector en este sentido, también pueden condicionar el desarrollo de citopenias [19]. Se observa neutropenia con todos los JAKi; así como trombocitopenia, excepto con Baricitinib, y se cree que está asociada con una reducción de la inflamación. La anemia generalmente mejora a medida que disminuye la inflamación. Sin embargo, Baricitinib y Upadacitinib pueden causar una disminución de la hemoglobina debido a la supresión de la médula ósea. [2] Por su parte, Tofacitinib puede aumentar ligeramente el nivel de hemoglobina debido a un menor efecto inhibitorio sobre JAK2, que es responsable de la señalización de la eritropoyetina. [1, 19]

La vigilancia de seguridad posterior a la comercialización ha revelado un aumento en el riesgo de tromboembolia venosa (TEV) y muerte con la dosis de 10 mg dos veces al día de Tofacitinib en pacientes con AR mayores de 50 años que tenían al menos un factor de riesgo cardiovascular. Esta dosis no está aprobada para AR, solamente para colitis ulcerosa. La FDA aprobó la dosis de 2 mg de Baricitinib, pero no la dosis de 4 mg debido al riesgo tromboembólico. [6, 20]

Una preocupación particular con la supresión a largo plazo de la vía JAK-STAT es el posible desarrollo de tumores malignos; ya que los IFN de tipo I y II desempeñan un papel importante en el proceso de inmunomodulación, que es fundamental para la respuesta inmunitaria antitumoral. [5] Hasta la fecha, metanálisis extensos no han revelado un aumento significativo del riesgo de neoplasias malignas en pacientes tratados con JAKi en comparación con los tratados con FARMEd o placebo. Sin embargo, es importante seguir observando para confirmar la seguridad de estos fármacos en este sentido. [1, 2, 21]

Está bien establecido que los inhibidores JAK-STAT aumentan el colesterol LDL en pacientes con AR. Sin embargo, la relación LDL/HDL se mantiene estable con el tratamiento, lo que sugiere un impacto insignificante en el riesgo cardiovascular a largo plazo. [5, 7]

Las contraindicaciones para el uso de inhibidores de JAK están relacionadas con los perfiles farmacocinéticos y farmacodinámicos y los eventos adversos, e incluyen: infección activa grave (aguda o crónica), incluida tuberculosis latente e infecciones oportunistas con la aparente excepción de COVID-19; malignidad activa; falla hepática o renal grave; embarazo y lactancia; y antecedentes de tromboembolismo venoso. [7, 20]

El Colegio Americano de Reumatología (ACR) y la Liga Europea contra el Reumatismo (EULAR) han elaborado directrices para el tratamiento de la AR. Si bien las pautas ACR 2015 y EULAR 2019 afirman que la monoterapia con MTX es el tratamiento de primera línea. Los inhibidores de JAK ahora se consideran una opción viable como tratamiento de segunda línea en AR moderada-grave refractaria a la monoterapia con MTX o con factores de mal pronóstico (Ej. niveles altos de FR o ACPAs, alta actividad de la enfermedad, erosiones tempranas o fracaso de al menos dos FARMEsc). Los JAKi se comparan en eficacia con FARMEb disponibles tales como inhibidores de TNF, abatacept, tocilizumab y Rituximab. Los expertos de EULAR hacen incapie en que los FARMEb o JAKi deben prescribirse preferentemente en combinación con MTX (FARMEsc de primera línea). [22, 23]

Dada la cantidad de citocinas que emiten señales a través de la vía JAK-STAT, no sorprende que la inhibición de JAK tenga potencial para el tratamiento de otras enfermedades autoinmunes, como el lupus eritematoso sistémico, las espondiloartritis, la enfermedad inflamatoria intestinal y la alopecia areata; así como en el manejo de trastornos alérgicos, como la dermatitis atópica, e incluso en la tormenta de citocinas relacionada con COVID-19. [7]

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Artritis Reumatoide es una de las enfermedades a las que se enfrentan con mayor frecuencia un reumatólogo en la práctica clínica habitual. En las últimas décadas se han desarrollado múltiples fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) con diversos mecanismos de acción que han mejorado dramáticamente el pronóstico de los pacientes con AR. Sin embargo aun existe una proporción considerable de pacientes que no logran los objetivos de tratamiento que son la remisión o baja actividad de la enfermedad a pesar del uso de múltiples terapias.

Los inhibidores de la vía intracelular JAK-STAT son la clase de FARME más innovadora, y aunque existe una buena cantidad de ensayos clínicos aleatorizados que demuestran su eficacia en diversos contextos clínicos, ninguno de ellos se realizó en población latina y específicamente en población mexicana.

El Centro Médico Nacional 20 de Noviembre es un centro de referencia en el que se atienden pacientes con enfermedades de un alto grado de complejidad; y desde 2020 cuenta con disponibilidad de esta nueva clase de fármacos. Por lo descrito previamente, este estudio tiene como objetivo describir la respuesta obtenida en pacientes con artritis reumatoide que iniciaron tratamiento con inhibidores JAK-STAT en el servicio de reumatología para apoyar la evidencia sobre el uso de esta terapia en nuestra población.

## **JUSTIFICACIÓN**

Existe una proporción considerable de pacientes con AR que no logran remisión o baja actividad de la enfermedad a pesar de aplicar diversas estrategias de tratamiento. La clase más nueva de medicamentos en el tratamiento de la AR son los inhibidores JAK-STAT.

El CMN 20 de Noviembre cuenta con disponibilidad de inhibidores JAK-STAT con uso aprobado en Artritis Reumatoide; sin embargo la introducción de estos fármacos es reciente, por lo que la información sobre la respuesta terapéutica es limitada.

La importancia de conocer la respuesta al tratamiento con inhibidores JAK-STAT, así como el perfil de seguridad de los mismos se encuentra en contar con evidencia propia de una valiosa e innovadora opción terapéutica para esta población de pacientes.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuál es la respuesta terapéutica a inhibidores JAK-STAT en pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre?

## **HIPOTESIS**

Debido a la naturaleza del estudio la hipótesis no es necesaria

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la respuesta terapéutica a inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide en el CMN 20 de Noviembre.

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

1. Mencionar las características demográficas de los pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT.
2. Reportar las comorbilidades asociadas en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT.
3. Describir las indicaciones de inicio de inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
4. Reportar el tiempo de evolución de la Artritis Reumatoide al inicio de inhibidores JAK-STAT.
5. Conocer el estado de la enfermedad previo al inicio de tratamiento con inhibidores JAK-STAT.
6. Describir los fármacos modificadores de la enfermedad biológicos (B-FARME) utilizados previo al inicio de inhibidores JAK-STAT.
7. Mencionar los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos convencionales (SC-FARME) usados concomitante con inhibidores JAK-STAT.
8. Indicar el uso y dosis de glucocorticoides sistémicos usados concomitante con inhibidores JAK-STAT.
9. Establecer la frecuencia de remisión o baja actividad de la enfermedad según la escala DAS28 o CDAI a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
10. Establecer la frecuencia de actividad moderada o alta de la enfermedad según la escala DAS28 o CDAI a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.

11. Definir el cambio en los niveles de reactantes de fase aguda (VSG y/o PCR) a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
12. Definir el cambio en el número de articulaciones inflamadas o dolorosas a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
13. Definir el cambio en la valoración global del paciente a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
14. Conocer la frecuencia de suspensión de inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
15. Definir el motivo de suspensión de inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
16. Describir la frecuencia de eventos adversos presentados en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT.
17. Describir el tipo de eventos adversos presentados en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT.
18. Conocer perfil de seguridad de inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide.
19. Establecer la frecuencia de defunciones en pacientes con Artritis Reumatoide durante el tratamiento con inhibidores JAK-STAT.

## **METODOLOGIA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **Diseño y tipo de estudio**

Estudio descriptivo, longitudinal, retrospectivo y unicéntrico.

### **Población de estudio**

Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que se encuentren en tratamiento con inhibidores JAK-STAT.

### **Universo de trabajo**

Pacientes con el Diagnóstico de Artritis Reumatoide que iniciaron tratamiento con inhibidores JAK-STAT en el servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 01 de Enero 2020 al 30 de Junio 2022.

### **Tiempo de ejecución**

3 meses a partir de su aprobación.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes hombres y mujeres, mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de Artritis Reumatoide de acuerdo a los Criterios de Clasificación ACR 2010, atendidos en el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 Noviembre, que recibieron tratamiento con inhibidores JAK-STAT disponibles ((Tofacitinib, Baricitinib o Upadacitinib) por más de tres meses en el periodo comprendido del 01 Enero 2020 al 30 Junio 2022.

### **Criterios de Exclusión**

1. Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que no se encuentren en tratamiento con inhibidores JAK-STAT.
2. Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que recibieron tratamiento con inhibidores JAK-STAT por menos de 3 meses.

3. Pacientes en tratamiento con inhibidores JAK-STAT por una indicación diferente a Artritis Reumatoide.

### **Criterios de eliminación**

1. Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide de los que se disponga de información insuficiente para determinar respuesta terapéutica según la escala DAS28 o CDAI.
2. Pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que perdieron seguimiento por el Servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre durante el tratamiento con inhibidores JAK-STAT.
3. Pacientes que fallecieron durante el seguimiento.

### **Metodología para el tamaño de la muestra**

Se consideró a todos los pacientes que se encontraban en seguimiento por el servicio de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Del 01 Enero 2020 al 30 Junio 2022 se trataron 50 pacientes en el servicio de Reumatología del CMN 20 de Noviembre con alguno de los inhibidores JAK-STAT disponibles, por lo que se incluyeron todos.

## DESCRIPCIÓN OPERACIONAL DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
<b>Género</b>	Condición de un organismo que distingue entre masculino y femenino.	Sexo del paciente de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Femenino 2. Masculino
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido del nacimiento al momento actual.	Años cumplidos al inicio de la terapia con JAKinibs de acuerdo con el expediente clínico.	Cuantitativa Discreta	Años cumplidos.
<b>Índice de masa corporal</b>	Razón matemática que asocia la masa y la talla de un individuo.	IMC calculado con peso y talla del paciente al inicio de la terapia con inhibidores JAK-STAT.	Cualitativa Nominal	1. Bajo peso 2. Peso normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad Grado I 5. Obesidad Grado II 6. Obesidad Grado III
<b>Toxicomanías</b>	Estado de intoxicación periódica o crónica producido por el consumo repetido de una droga (natural o sintética).	Positividad de alguna toxicomanía de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	0. Ninguna 1. Tabaquismo 2. Alcoholismo
<b>Factor Reumatoide</b>	Autoanticuerpo del tipo IgM producido contra la porción Fc de la IgG	Positividad de FR de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1. Positivo 2. Negativo

<b>Títulos de FR</b>	El nivel de anticuerpos FR en la sangre del paciente	Títulos de FR de acuerdo con el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Títulos.
<b>ACPAS</b>	Anticuerpos antiproteínas citrulinadas	Positividad de ACPAS de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1.Positivo 2.Negativo
<b>Títulos de ACPAS</b>	El nivel de anticuerpos ACPAS en la sangre del paciente	Títulos de FR de acuerdo con el expediente clínico.	Cuantitativa Continua	Títulos.
<b>Manifestaciones extraarticulares</b>	Manifestaciones clínicas de AR diferentes a las articulares	Presencia de manifestaciones extraarticulares	Cualitativa. Nominal	1.Positivo 2.Negativo
<b>Enfermedades reumatológicas concomitantes</b>	Enfermedades reumatológicas diferentes a AR	Presencia de enfermedades reumatológicas concomitantes de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1.Positivo 2.Negativo
<b>Comorbilidades</b>	Presencia de dos o más enfermedades al mismo tiempo en una persona.	Presencia de comorbilidades de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal	1.Positivo 2.Negativo
<b>Tiempo de evolución de la enfermedad</b>	Tiempo transcurrido del diagnóstico de la enfermedad al momento actual.	Años transcurridos desde el diagnóstico al	Cuantitativa Continua	Años.

		inicio de la terapia con inhibidores JAK-STAT de acuerdo con el expediente clínico.		
<b>Indicación del inicio de inhibidores JAK-STAT</b>	Motivo o razón médica por la que se indicó tratamiento con inhibidores JAK-STAT	Motivo o razón por la que se inició tratamiento con inhibidores JAK-STAT de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AR de reciente diagnóstico.</li> <li>2. AR con falla o intolerancia a FARME sintético.</li> <li>3. AR con falla o intolerancia a FARME biológico.</li> </ol>
<b>Inhibidor JAK-STAT indicado</b>	Molécula pequeña que inhibe la actividad de las cinasas Janus y disminuye la transducción intracelular de la vía JAK/STAT.	Tipo de inhibidor JAK-STAT prescrito de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tofacitinib</li> <li>2. Baricitnib</li> <li>3. Upadacitinib</li> </ol>
<b>Tipo de terapia con inhibidores JAK-STAT</b>	Tipo de esquema terapéutico utilizado.	Tipo de esquema terapéutico en el que se prescribieron los inhibidores JAK-STAT.	Cualitativa Nominal	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Monoterapia.</li> <li>2. Terapia combinada.</li> </ol>
<b>Antecedente de FARMEb</b>	FARMEb que impactan en la evolución de esta.	Antecedente de uso de FARMEb de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>

<b>FARMEb utilizados</b>	FARMEb usados previamente.	Clase de FARMEb utilizados de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Anti-TNF</li> <li>2. Abatacept</li> <li>3. Tocilizumab</li> <li>4. Rituximab</li> </ol>
<b>Uso FARMEsc</b>	FARMEsc que impactan en la evolución de esta.	Indicación simultánea de FARMEsc de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal Dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Si</li> <li>4. No</li> </ol>
<b>SC-FARME concomitantes</b>	FARMEsc usados simultáneamente.	Tipo de FARME indicados simultáneamente.	Cualitativa. Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Metotrexato.</li> <li>2. Leflunomida.</li> <li>3. Sulfasalazina.</li> <li>4. Hidroxicloroquina</li> <li>5. Cloroquina.</li> </ol>
<b>Uso de glucocorticoides</b>	Fármacos antiinflamatorios e inmunosupresores derivados del cortisol.	Indicación simultánea de glucocorticoides de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Dosis de glucocorticoides</b>	Categoría de la dosis indicada de glucocorticoide	Dosis indicada de glucocorticoide.	Cualitativa. Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>0. Ninguna</li> <li>1. Media</li> <li>2. Baja</li> <li>3. Alta</li> </ol>
<b>Estado de actividad de la enfermedad previo al tratamiento con</b>	Condición o estado de la enfermedad al momento de iniciar el tratamiento.	<b>Escala DAS28:</b> Remisión <2.6 Actividad baja >2.6 a <3.2 Actividad media >3.2 a <5.1	Cualitativa. Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remisión</li> <li>2. Actividad Baja</li> <li>3. Actividad Moderada</li> <li>4. Actividad Alta</li> </ol>

<b>inhibidores JAK-STAT</b>		<p>Actividad alta &gt;5.1</p> <p><b><u>Escala CDAI:</u></b></p> <p>Remisión &lt;2.8</p> <p>Actividad baja 2.8 a &lt;10</p> <p>Actividad media &gt;10 a &lt;22</p> <p>Actividad alta &gt;22</p>		
<b>Estado de actividad de la enfermedad posterior al tratamiento con inhibidores JAK-STAT</b>	Condición o estado de la enfermedad a los 3, 6 y 12 meses de inicio de tratamiento.	<p><b><u>Escala DAS28:</u></b></p> <p>Remisión &lt;2.6</p> <p>Actividad baja &gt;2.6 a &lt;3.2</p> <p>Actividad media &gt;3.2 a &lt;5.1</p> <p>Actividad alta &gt;5.1</p> <p><b><u>Escala CDAI:</u></b></p> <p>Remisión &lt;2.8</p> <p>Actividad baja 2.8 a &lt;10</p> <p>Actividad media &gt;10 a &lt;22</p> <p>Actividad alta &gt;22</p>	Cualitativa. Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Remisión</li> <li>2. Actividad Baja</li> <li>3. Actividad Moderada</li> <li>4. Actividad Alta</li> </ol>
<b>Suspensión de tratamiento con inhibidores JAK-STAT</b>	Cese de la aplicación de una medida terapéutica.	Suspensión de tratamiento con JAKinibs de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Si</li> <li>2. No</li> </ol>
<b>Indicación de suspensión de tratamiento con</b>	Motivo o razón médica por la que se suspendió el tratamiento con	Motivo o razón por la que se suspendió tratamiento con	Cualitativa Nominal.	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Evento adverso.</li> <li>2. Falla a tratamiento.</li> <li>3. Falta de adherencia a tratamiento.</li> </ol>

<b>inhibidores JAK-STAT</b>	inhibidores JAK-STAT	JAKinibs de acuerdo con el expediente clínico.		4.Otra.
<b>Falla a tratamiento con inhibidores JAK-STAT</b>	Falta o perdida de eficacia de una medida terapéutica.	Falla a tratamiento con JAKinibs de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Falla primaria 2. Falla secundaria
<b>Presencia de eventos adversos a inhibidores JAK-STAT</b>	Problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.	Eventos adversos presentados durante el tratamiento con JAKinibs de acuerdo con el expediente clínico.	Cualitativa Nominal Dicotómica	1. Si 2. No
<b>Tipo de Evento Adverso a inhibidores JAK-STAT</b>	Categorización del problema médico inesperado que sucede durante el tratamiento con un medicamento u otra terapia.	Descripción del tipo de eventos adversos presentados durante el tratamiento con JAKinibs de acuerdo al expediente clínico.	Cualitativa. Nominal.	1. Leve 2. Moderado 3. Grave
<b>Defunción</b>	Muerte de una persona.	Muerte del paciente durante el tratamiento con inhibidores JAK-STAT.	Cualitativa. Nominal. Dicotómica	1. Si 2. No

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS EMPLEADOS

Se seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide que acuden a la consulta externa de Reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre y cumplieran con los criterios de inclusión del estudio. No se realizó ningún auxiliar diagnóstico ni intervención terapéutica.

Para evaluar la respuesta terapéutica a inhibidores JAK-STAT durante el periodo de seguimiento se aplicó la escala DAS28-VSG, DAS28-PCR o CDAI al inicio del tratamiento y a los tres, seis y doce meses posteriores con base en la información reportada en el expediente ya sea clínico o electrónico.

El cálculo del puntaje DAS28 se realizó con base en la Escala Visual Análoga (EVA) proporcionada por el paciente; el número de articulaciones dolorosas e inflamadas al momento de la exploración física y el valor de Proteína C Reactiva (PCR) o Velocidad de Sedimentación Globular (VSG). Se definió Remisión de la enfermedad con <2.6 puntos, Actividad baja de la enfermedad de >2.6 a <3.2 puntos, Actividad media de la enfermedad de >3.2 a <5.1 puntos, y Actividad alta de la enfermedad con >5.1 puntos.

En cuanto a la escala CDAI, esta se calculó con base en la valoración global del paciente, valoración global del médico y el número de articulaciones dolorosas e inflamadas al momento de la exploración física. Se definió Remisión de la enfermedad con <2.8 puntos, Actividad baja de la enfermedad de >2.8 a <10 puntos, Actividad media de la enfermedad de >10 a <22 puntos, y Actividad alta de la enfermedad con >22 puntos.

La duración del tratamiento se calculó desde el inicio de tratamiento con inhibidores JAK-STAT hasta la última valoración en la que el paciente tuviera indicación de los mismos como terapia para Artritis Reumatoide.

Toda la información se recabó en una base de datos en el programa Excel.

## PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central, dispersión y proporciones. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la distribución de los datos. Las comparaciones de proporciones se realizaron con pruebas  $X^2$  de Pearson y prueba exacta de Fisher cuando se observó un valor esperado por casilla  $<5$ . Se realizó la comparación de medias con la prueba t de Student para aquellas variables continuas con distribución normal y comparación de distribución con la prueba de rangos de Wilcoxon como opción no paramétrica. En todos los casos, un valor de  $p < 0.05$  se consideró estadísticamente significativo. Para el procesamiento de los datos se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.0.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

De acuerdo con los principios establecidos en la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, actualizada en 2007, se llevó a cabo un proyecto de investigación titulado “Respuesta terapéutica a inhibidores JAK-STAT en pacientes con Artritis Reumatoide”. Se consideró una investigación de bajo riesgo y se llevó a cabo de acuerdo a los aspectos establecidos en el artículo 4º constitucional.

Se incluyeron a todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión, evitando la discriminación por cualquier motivo.

Se garantizó la seguridad del paciente y el uso de su información de forma exclusiva para estadística dentro de esta investigación. En todo momento se cuidó la privacidad e integridad de los participantes del estudio, así como su información, que se manejó de forma confidencial.

Con los resultados se estableció la concordancia del estudio en población mexicana con los resultados de la literatura internacional existente hasta el momento, para brindar una mejor atención al derecho-habiente de esta institución.

Se llevó a cabo la investigación al ser autorizada por el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud.

## **RECURSOS**

### **Recursos humanos**

Investigador Responsable: Dr. Jaime Hadid Smeke.

Investigador asociado: Dra. Carolina Ramírez Becerra.

### **Recursos Materiales**

Equipo de computo.

Impresora.

Expedientes clínico físicos y electrónicos.

Programas de computación: procesador de textos, base de datos, paquete de estadística.

### **Recursos Financieros**

No requirió de recursos financieros externos ya que se trató de un estudio retrospectivo que se basó en la revisión de expedientes clínicos.

## RESULTADOS

Se evaluó la información de 50 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide atendidos en el servicio de reumatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre en el periodo comprendido del 01 enero 2020 al 30 junio 2022, para evaluar la respuesta terapéutica a inhibidores JAK-STAT.

### **Características demográficas**

La muestra de estudio estuvo conformada en el 94% (n=47) por pacientes femeninos y el 6% (n=3) por pacientes masculinos (Figura 1). Se observó una media de edad de 54.6 años (DE 10.6) con un rango de 36 a 80 años. Los percentiles 25, 50 y 75 fueron 48, 54 y 62 años, respectivamente; con una distribución que se aproximó a la normal ( $p=0.62$ , prueba de Shapiro-Wilk) (Figura 2 y 3).

*Figura 1. Proporción de sexo en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*

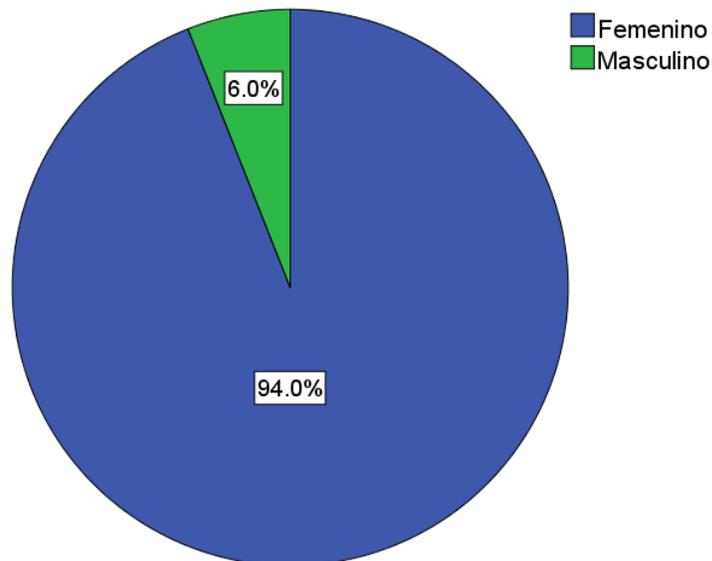


Figura 2. Frecuencia de edad en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT

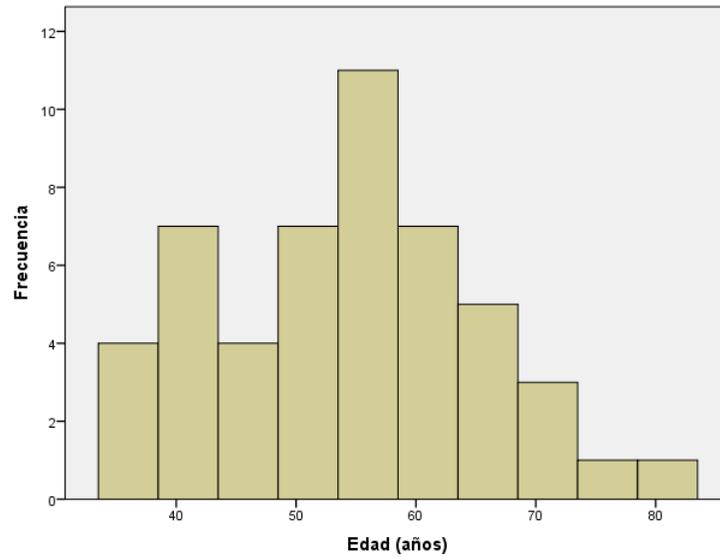
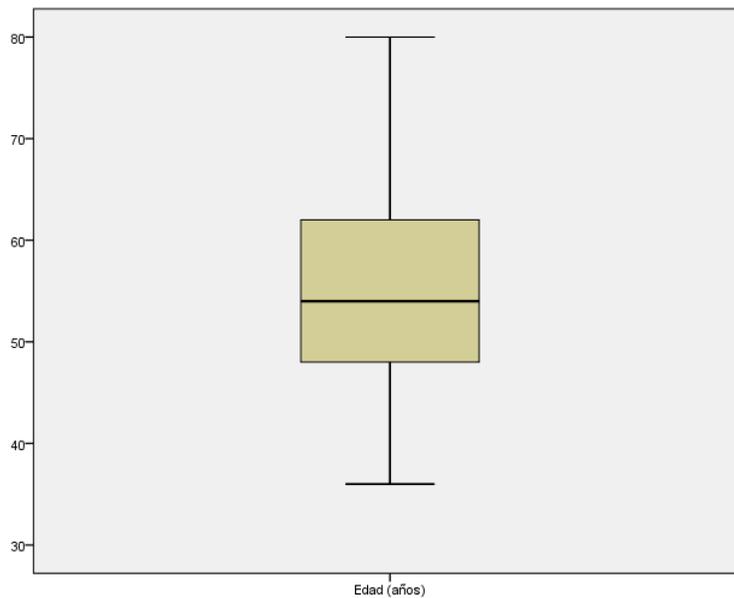
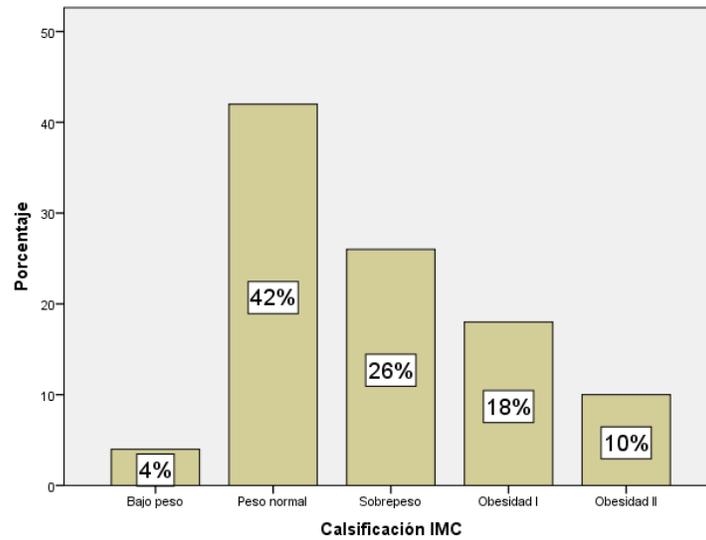


Figura 3. Distribución de edad en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT



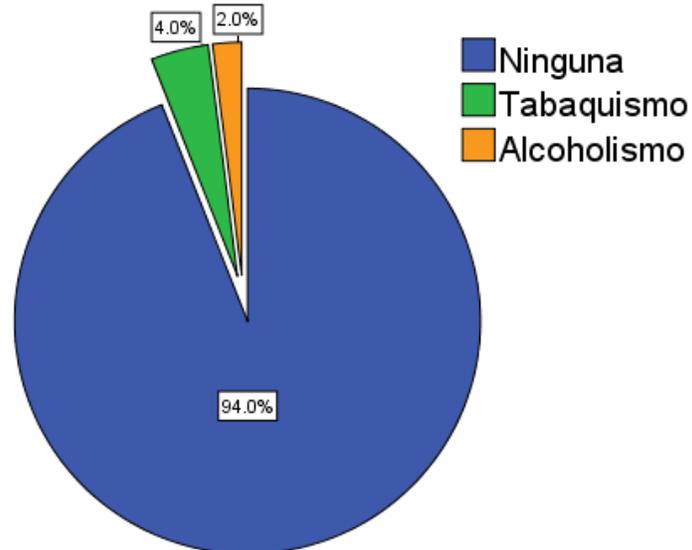
De acuerdo al IMC, se catalogó con peso normal al 42% (n=21) de los pacientes; solo el 4% (n=2) se catalogó con bajo peso y el resto con sobrepeso y obesidad (Figura 4).

Figura 4. Clasificación de peso en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT



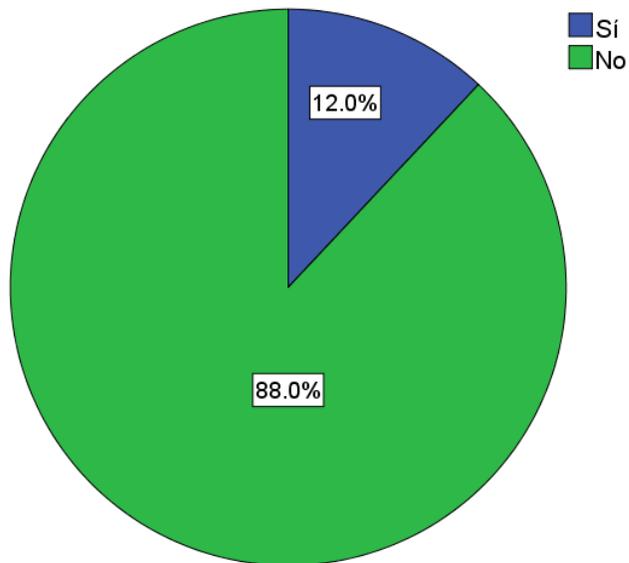
El 94% (n=47) de los pacientes reportó no tener toxicomanías, mientras que solo el 4% (n=2) y el 2% (n=1) reportó tabaquismo y alcoholismo, respectivamente (Figura 5).

Figura 5. Toxicomanías en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT

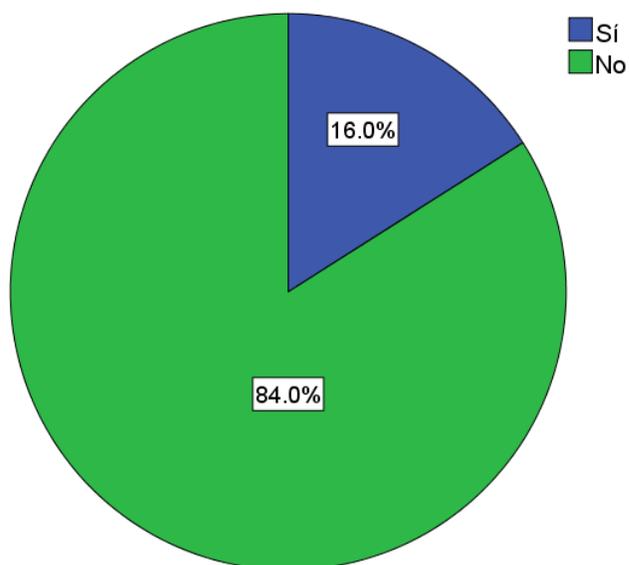


Se registró que el 12% (n=6) de los pacientes tenía el antecedente de diabetes y el 16% (n=8) de hipertensión arterial (Figura 6 y 7).

*Figura 6. Diabetes en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*



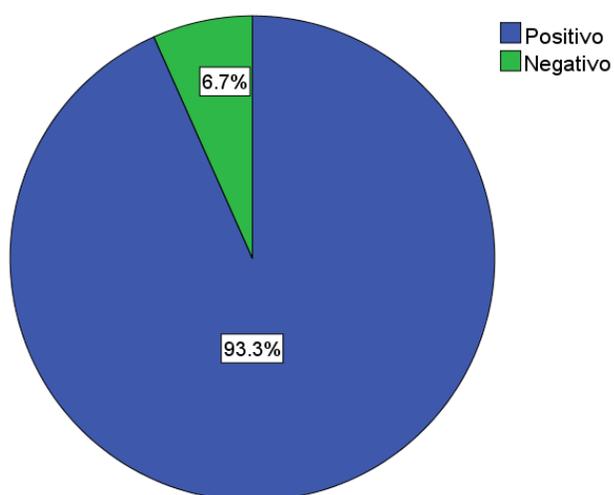
*Figura 7. Hipertensión arterial en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*



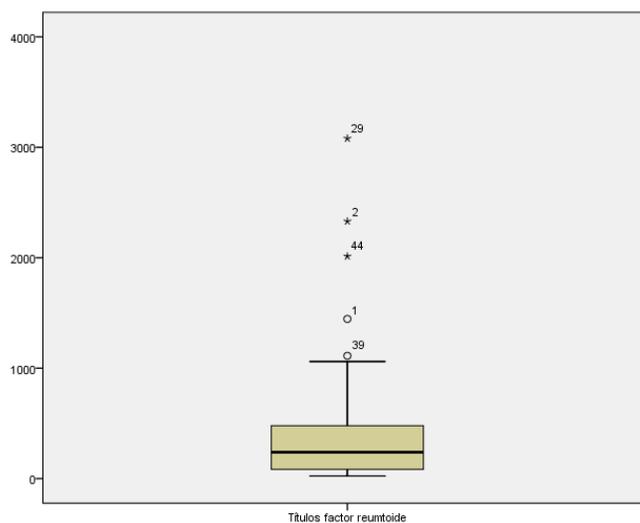
### **Antecedentes de la enfermedad**

Se contó con la información sobre el factor reumatoide en el 90% (n=45) de los pacientes incluidos. De estos, fue positivo en el 93.3% (n=42) y negativo en el 6.7% (n=3); con un rango de 23 a 3,080. La mediana de los títulos fue de 238.5, con un percentil 25 y 75 de 84 y 479.5; con una distribución que no se aproximó a la normal ( $p < 0.001$ , prueba de Shapiro-Wilk) (Figura 8 y 9).

*Figura 8. Factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*



*Figura 9. Distribución del factor reumatoide en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*



En relación a los anticuerpos antiproteínas citrulinadas, se tuvo la información del 70% (n=35) de los pacientes, siendo positivo en el 91.4% (n=32) y negativo en el 8.6% (n=3); con un rango de 1 a 1,340. La mediana de los títulos fue de 320, con percentil 24 y 75 de 104.1 y 395; con una distribución que no se aproximó a la normal ( $p < 0.001$ , prueba de Shapiro-Wilk) (Figura 10 y 11).

Figura 10. Anticuerpos antiproteínas citrulinadas en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT

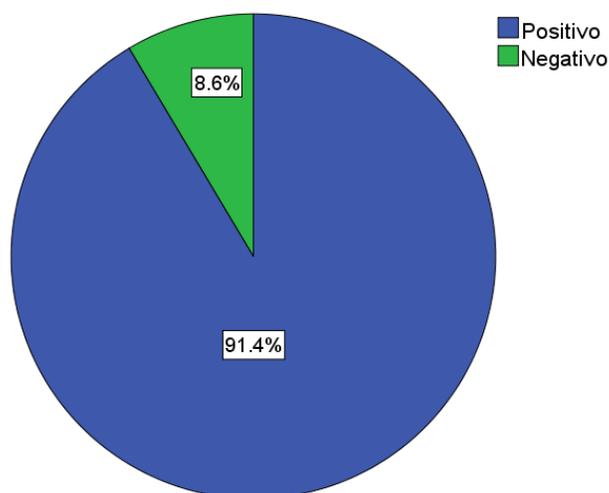
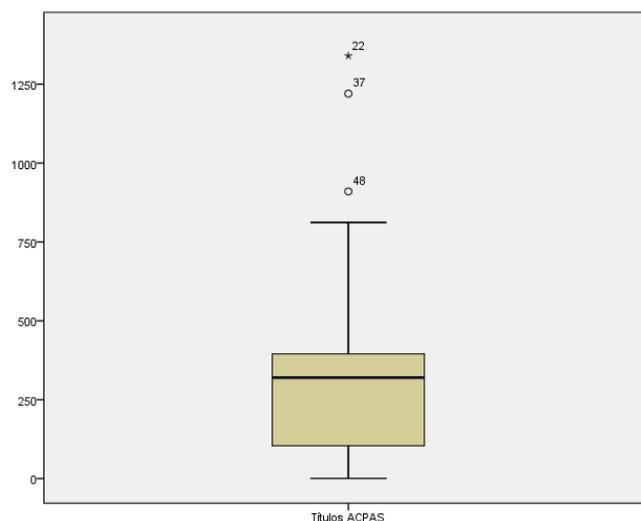
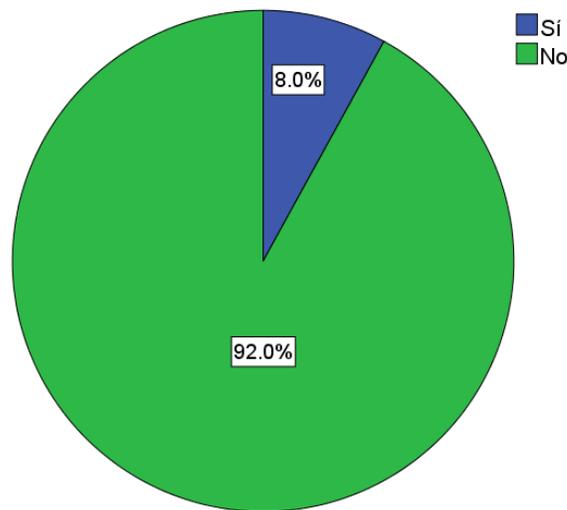


Figura 11. Distribución de anticuerpos antiproteínas citrulinadas en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT



Se registró que el 8% (n=4) de los pacientes presentaba manifestaciones extraarticulares de la enfermedad, en tres de ellos fue nodulosis reumatoide y solo en uno vasculitis reumatoide (Figura 12). En cuanto a otros padecimientos reumatológicos concomitantes el 24% (n=12) de los pacientes tenía osteoartrosis y el 18% (n=9) fibromialgia (Figura 13 y 14).

*Figura 12. Manifestaciones extraarticulares en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*



*Figura 13. Osteoartrosis en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT*

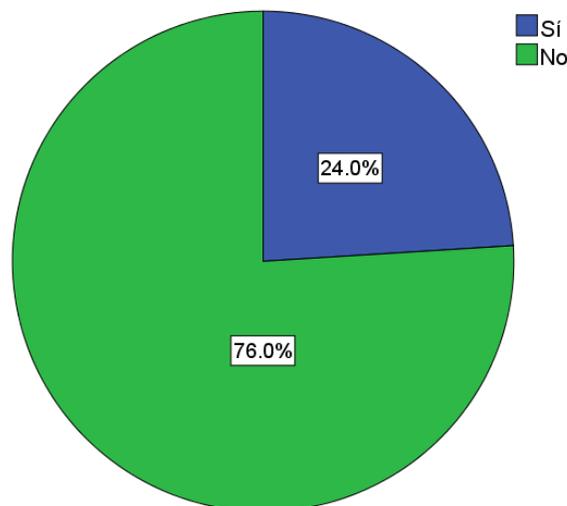
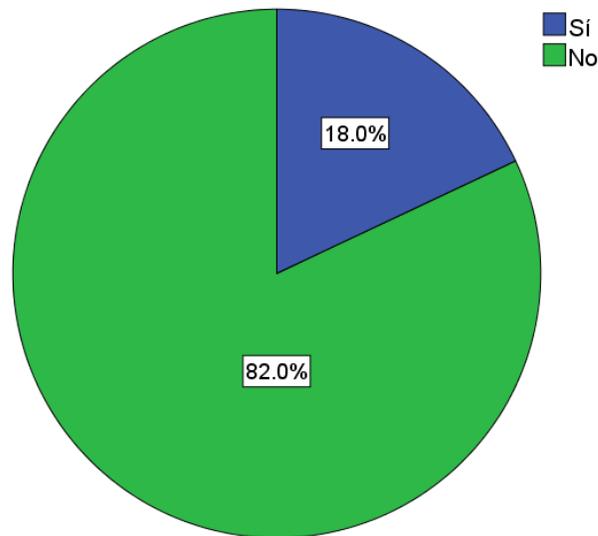
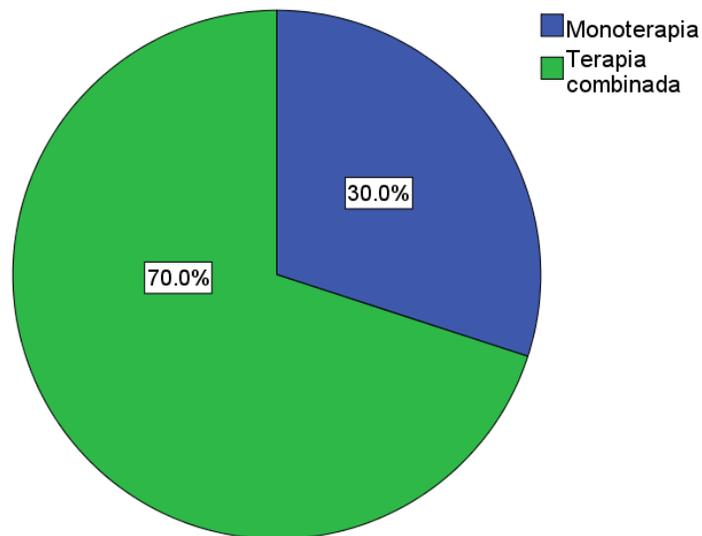


Figura 14. Fibromialgia en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT



El 30% (n=15) estaba manejado en monoterapia con inhibidor JAK-STAT y el 70% (n=35) en terapia combinada con FARME sintético convencional (Figura 15), siendo Metotrexate el más común en el 74.2% (n=26/35), seguido de Leflunomida 22.9% (n=8/35) y Sulfasalazina 2.9% (n=1/35) (Tabla 1).

Figura 15. Tipo de tratamiento en pacientes con artritis reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT



El 80% de los pacientes tenía antecedente de uso de FARMEb, 45% (n=28/40) utilizó solo una clase de estos, el 25% (n=10/40) dos clases, el 17.5% (n=7/40) tres clases y el 12.5% (n=5/40) cuatro clases. El más frecuente fue el grupo de Anti-TNF en el 72.5% (n=29/40), seguido de Tocilizumab y Rituximab en el 45% (n=18/40) cada uno, y por último Abatacept en el 37.5% (n=15/40).

Se registró un uso de esteroide en el 46% (n=23), con dosis bajas en el 91.3% (n=21/23) y dosis altas en el 8.7% (n=2/23) (Tabla 1).

*Tabla 1. Descripción de los antecedentes del tratamiento médico*

Tratamiento	Frecuencia (n)	Proporción (%)
Antecedente B-FARME	40	80
Anti-TNF	29	72.5 <sup>a</sup>
Abatacept	15	37.5 <sup>a</sup>
Tocilizumab	18	45 <sup>a</sup>
Rituximab	18	45 <sup>a</sup>
Uso SC-FARME	35	70
Metotrexate	26	74.2 <sup>b</sup>
Leflunomida	8	22.9 <sup>b</sup>
Sulfasalazina	1	2.9 <sup>b</sup>
Uso Esteroide	23	46
Dosis baja	21	91.3 <sup>c</sup>
Dosis media	2	8.7 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> en relación a antecedente de B-FARME; <sup>b</sup> en relación a uso de SC-FARME; <sup>c</sup> en relación a uso de esteroide

### **Características del inicio de terapia con inhibidores JAK-STAT**

Se observó que el 20% (n=10) de los pacientes inició la terapia JAKi en el año 2020, el 54% (n=27) lo hizo en el 2021 y el 26% (n=13) lo hizo en el año 2022 (Figura 16). El 50% (n=25) tenía una evolución de la enfermedad >10 años previo al inicio de terapia JAKi (Figura 17). El tiempo de evolución media de la enfermedad fue de 14.2 años (DE 10.7). Con percentil 25, 50 y 75 de 6, 13 y 20 años respectivamente (Figura 18).

Figura 16. Inicio de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide

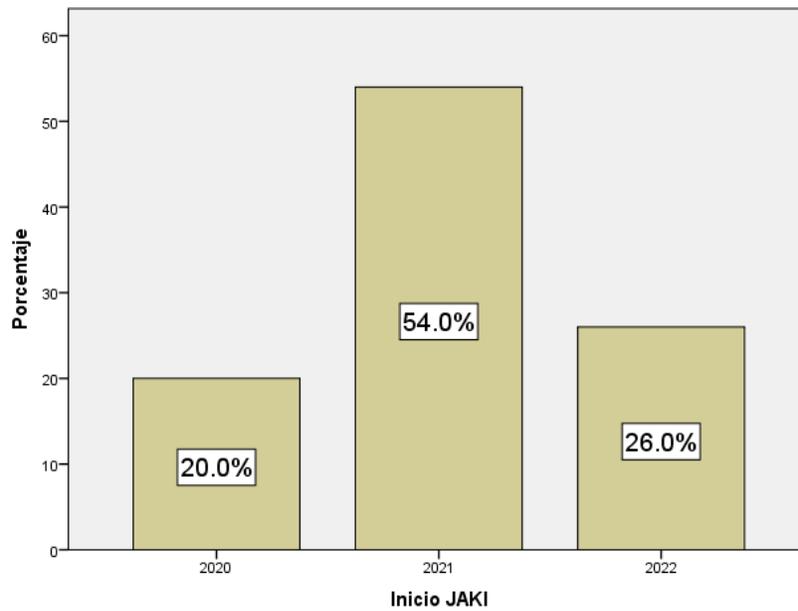


Figura 17. Evolución de la enfermedad previo al inicio de inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide

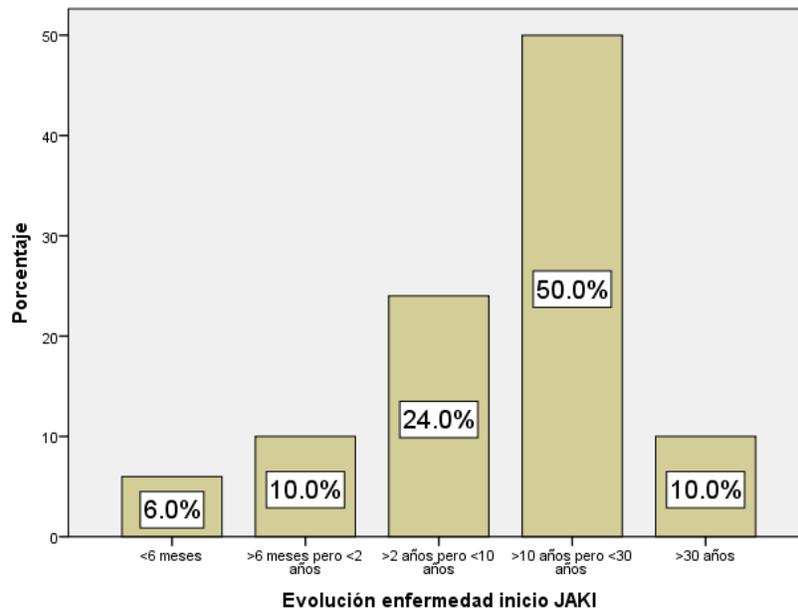
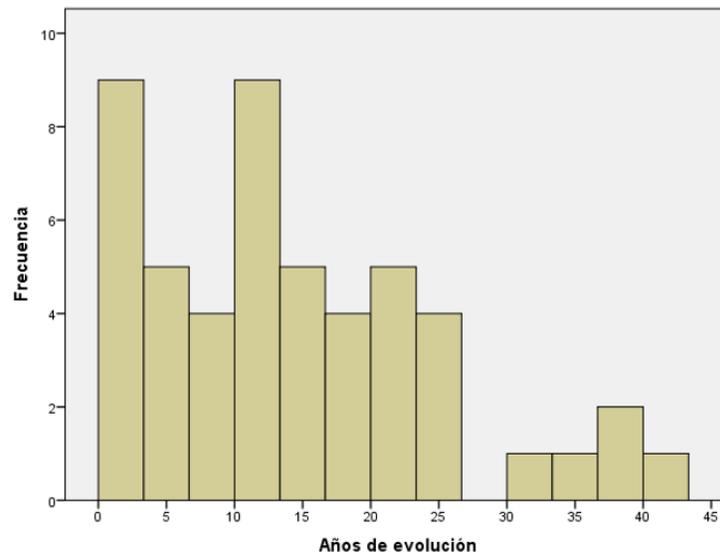
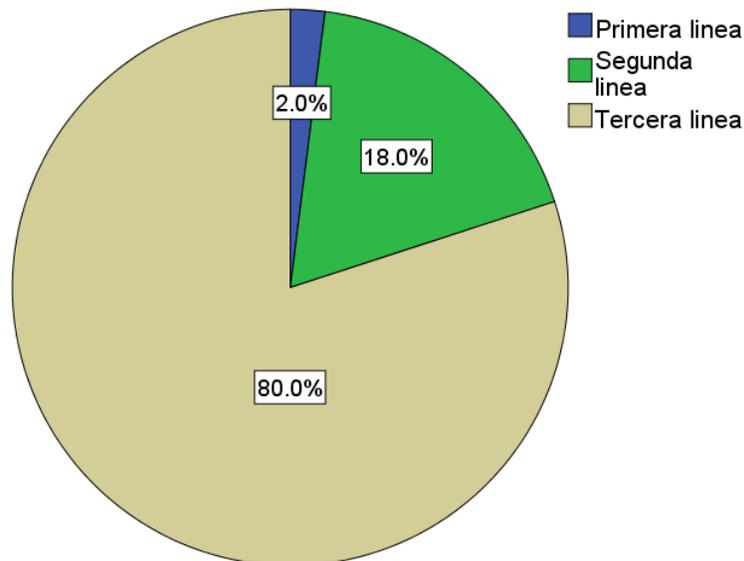


Figura 18. Tiempo de evolución de la enfermedad previo al inicio de inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide



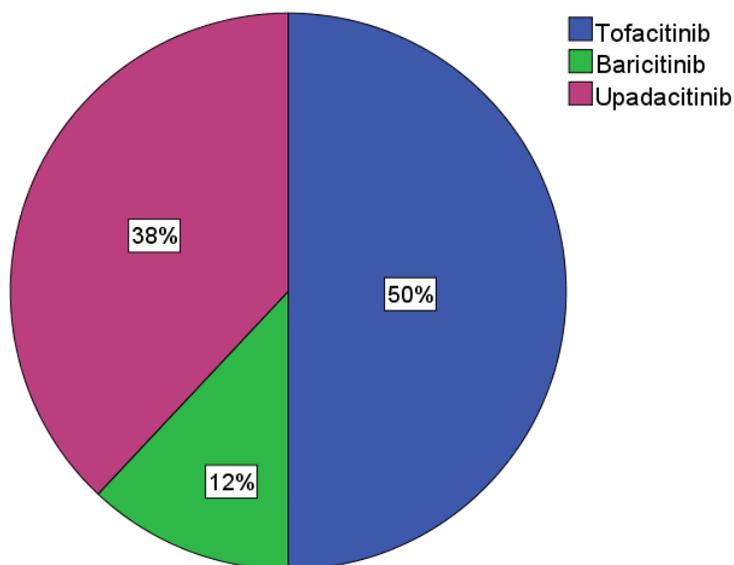
La indicación para el inicio de terapia con inhibidores JAK-STAT fue como tratamiento de primera línea en el 2% (n=1/50), segunda línea en el 18% (n=9/50) y tercera línea en el 80% (n=40/50) (Figura 19).

Figura 19. Indicación al inicio de tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide



El fármaco más utilizado fue Tofacitinib en el 50% (n=25) de los pacientes, seguido por Upadacitinib en el 38% (n=19) y Baricitinib en el 12% (n=6) (Figura 20).

*Figura 20. Inhibidores JAK-STAT utilizados en pacientes con artritis reumatoide*



### **Respuesta a tratamiento con inhibidores JAK-STAT**

En la tabla 2 se muestran las características basales y la respuesta a tratamiento a 3, 6 y 12 meses con JAKinibs. Para la evaluación al mes 3 de seguimiento se contó con el 96% (n=48) de la muestra, para el mes 6 con el 70% (n=35) y para el mes 12 con el 36% (n=18). Debido a la disminución en el número de pacientes y que se trata de muestras relacionadas, se decidió hacer la comparación estadística únicamente entre los valores basales y a los 3 meses de seguimiento. Se observó que todos los parámetros evaluados presentaron una disminución significativa posterior al inicio del tratamiento; en las figuras 21-29 se muestra la información gráfica correspondiente.

Tabla 2. Respuesta a tratamiento con inhibidores JAK-STAT

Variable respuesta	Basal (n=50/ 100%)	Respuesta 3 meses (n=48/96%)	Respuesta 6 meses (n=35/70%)	Respuesta 12 meses (n=18/36%)	Dif (IC95) B-3m	Valor p B-3m
Estatus de enfermedad [n/%]						
Remisión	3/6	16/33.3	15/42.9	6/33.3	-	<0.001 <sup>a</sup>
Actividad baja	0/0	15/31.3	8/22.9	10/55.6		
Actividad moderada	14/28	13/27.1	9/25.7	1/5.6		
Actividad alta	33/66	4/8	3/8.6	1/5.6		
DAS28-VSGa [media (DE)]	5.0(1.3)	3.2(1.3)	3.1(1.4)	3.0(0.9)	2.2 (1.5-2.8)	<0.001 <sup>c</sup>
DAS28-PCRa [media (DE)]	5.0(1.3)	3.4(1.3)	3.0(1.1)	3.2(0.9)	1.6 (0.7-2.4)	0.002 <sup>c</sup>
CDAI [mediana (rango)]	16.5(2-42)	7.5(1-27)	8.0(2-24)	6.5(3-9)	-	0.016 <sup>d</sup>
EVA [mediana (rango)]	7(1-10)	2(0-10)	3(0-10)	2(0-7)	-	<0.001 <sup>d</sup>
Articulaciones inflamadas [mediana (rango)]	4(0-18)	0(0-7)	0(0-6)	0(0-2)	-	<0.001 <sup>d</sup>
Articulaciones dolorosas [mediana (rango)]	7(0-22)	1.5(0-18)	1(0-15)	0(0-23)	-	<0.001 <sup>d</sup>
VSG a (mm/hr) [media (DE)]	29.9(11.9)	22.8(12.8)	23.0(16.4)	23.3(14)	8.6 (2.9-14.4)	0.005 <sup>c</sup>
PCR (mg/dl) [mediana (rango)]	5.5(0.4-69)	3.3(0.2-26)	2.1(0.6-33)	4.1(1.2-10.6)	-	0.019 <sup>d</sup>

a Presenta distribución normal ( $p > 0.05$ , prueba de Shapiro-Wilk); b Prueba X<sup>2</sup> de Pearson; c Prueba t de Student para muestras relacionadas; d Prueba de rangos de Wilcoxon para muestras relacionadas

Figura 21. Respuesta al tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide

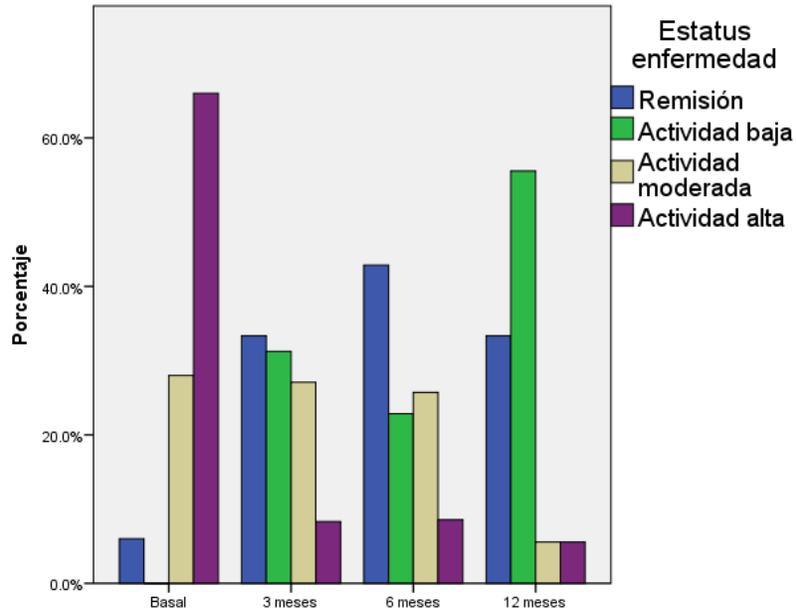


Figura 22. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: DAS28-VSG

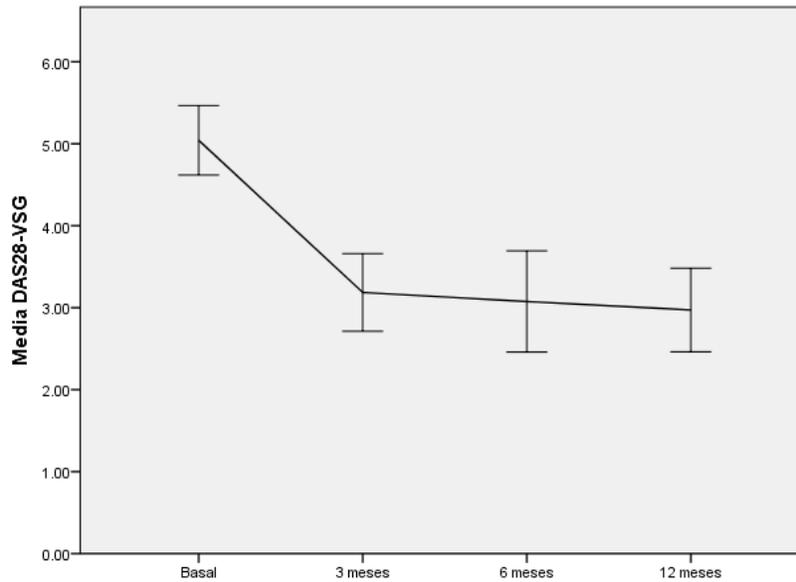


Figura 23. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: DAS28-PCR

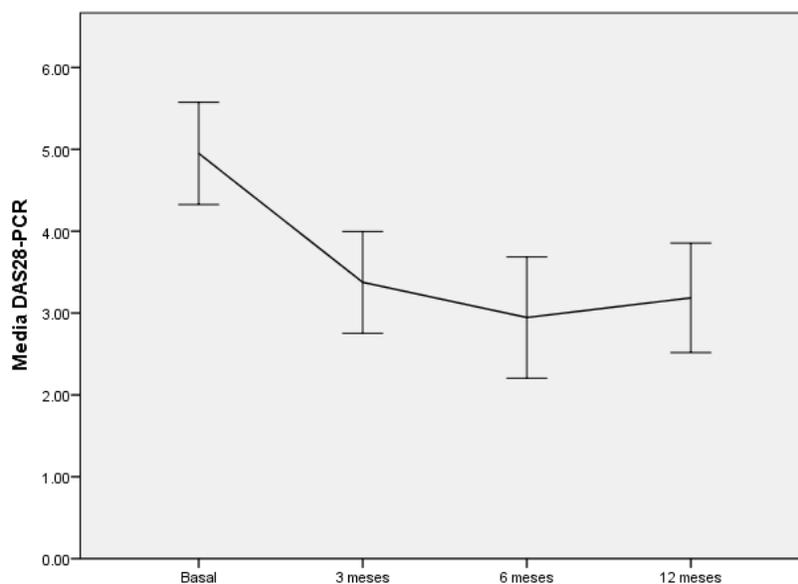


Figura 24. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: CDAI

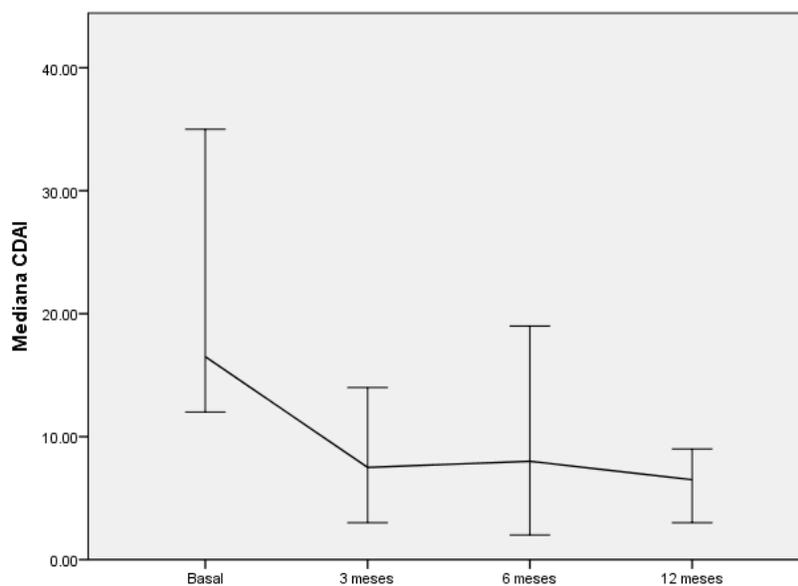


Figura 25. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: EVA

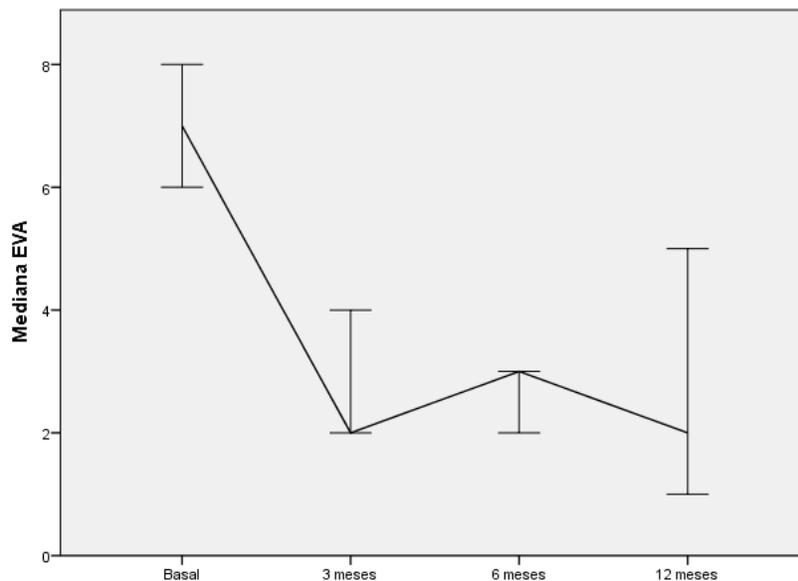


Figura 26. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: articulaciones inflamadas

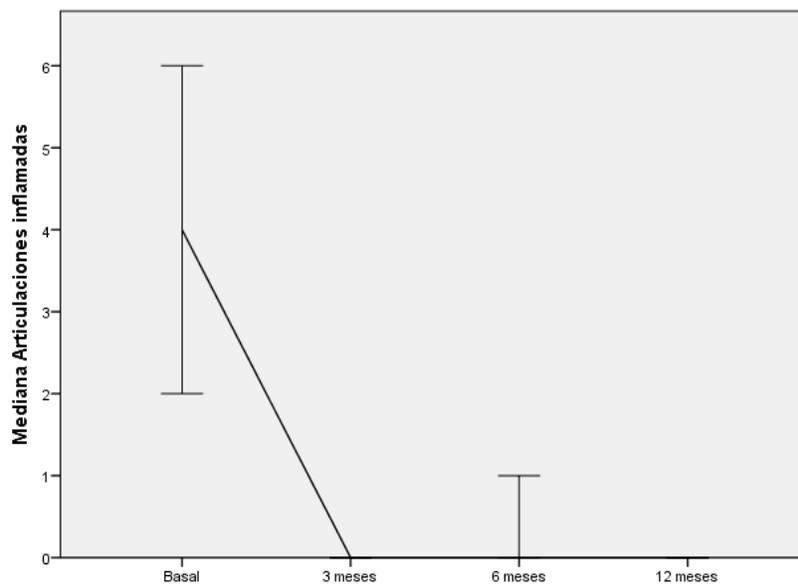


Figura 27. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: articulaciones dolorosas

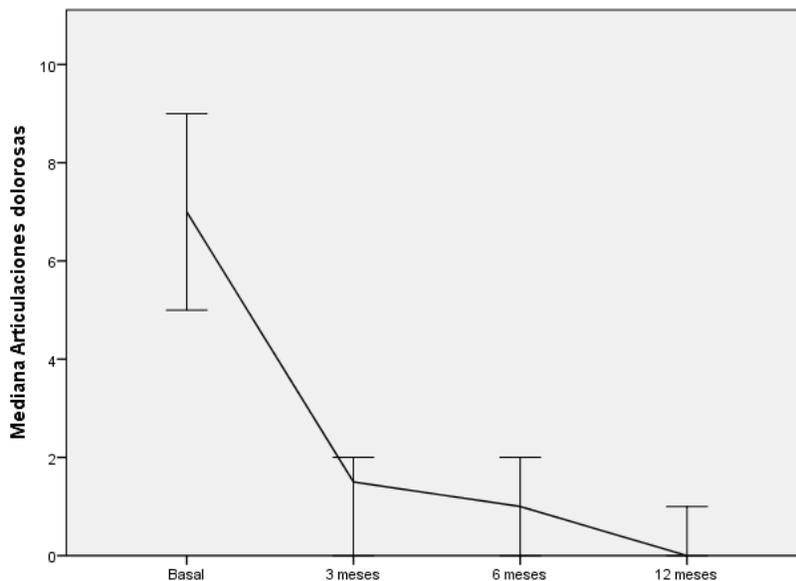


Figura 28. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: VSG

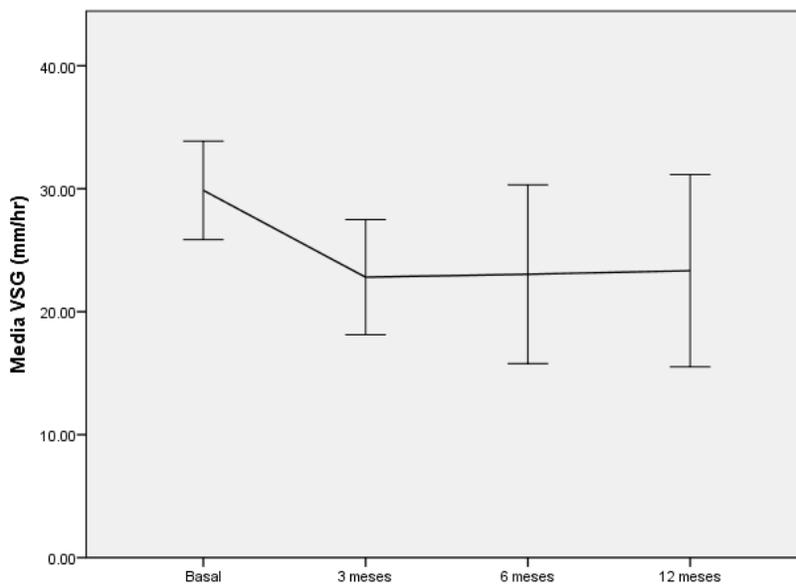
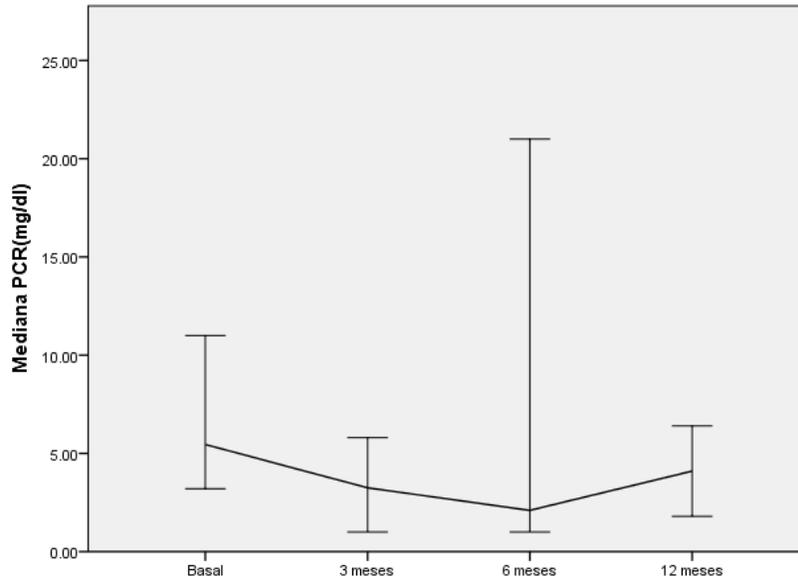


Figura 29. Respuesta al tratamiento agrupada con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide: PCR



### Seguimiento del tratamiento

Se registró que el 20% (n=10) de los pacientes suspendieron el tratamiento con inhibidores JAK-STAT. La causa de la suspensión fue falla al tratamiento en el 80% (n=8/10) de los pacientes y de estos en el 62.5% (n=5/8) fue falla primaria y en el 37.5% (n=3/8) falla secundaria (Figura 30); en el 20% restante el motivo de suspensión fue la presencia de eventos adversos (n=2/10) (Figura 31). El tiempo promedio en el que los pacientes suspendieron el tratamiento fue 6.2 meses (DE 3.9) con un rango de 1 a 13 meses (Figura 32).

Se reportaron eventos adversos por el tratamiento en el 6% (n=3) de los pacientes; siendo leves en todos los casos: una cefalea, una intolerancia gastrointestinal y un rash cutáneo (Figura 33). Finalmente, no se registró ninguna defunción en los 50 pacientes valorados.

Figura 30. Falla del tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide

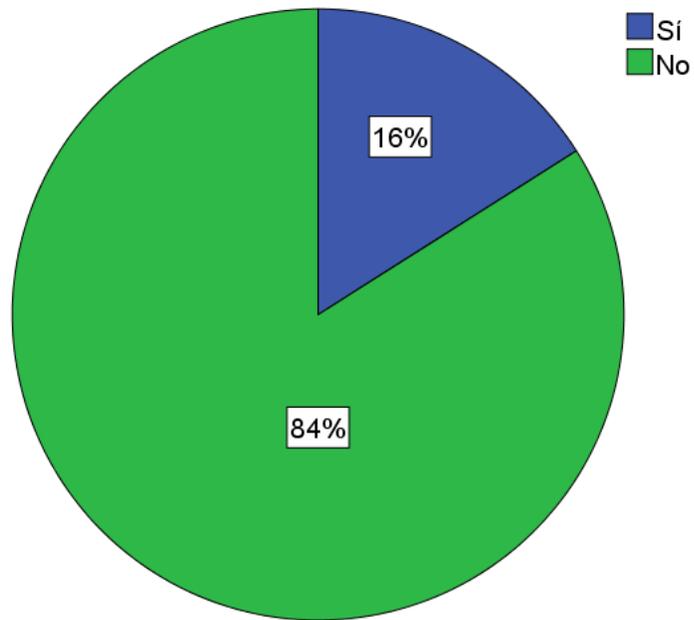


Figura 31. Motivo de suspensión del tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide

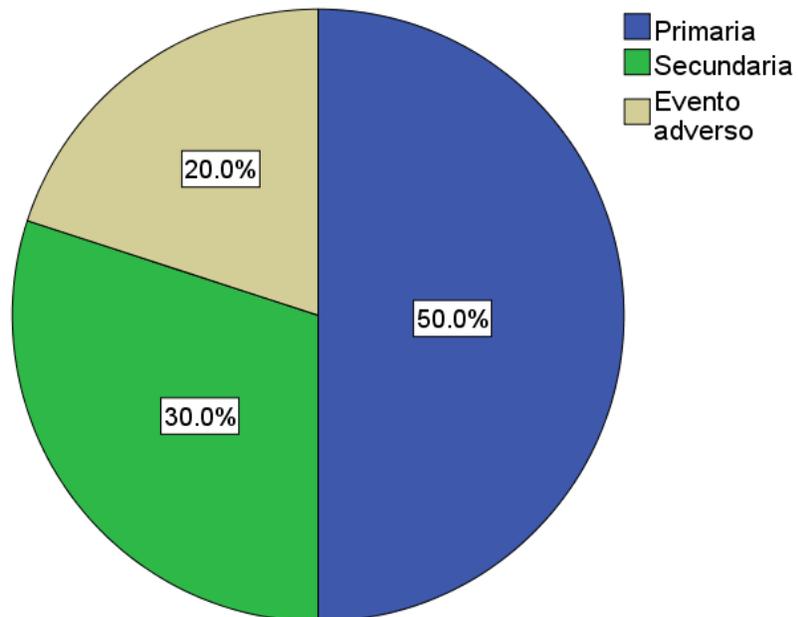


Figura 32. Tiempo de suspensión del tratamiento con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide

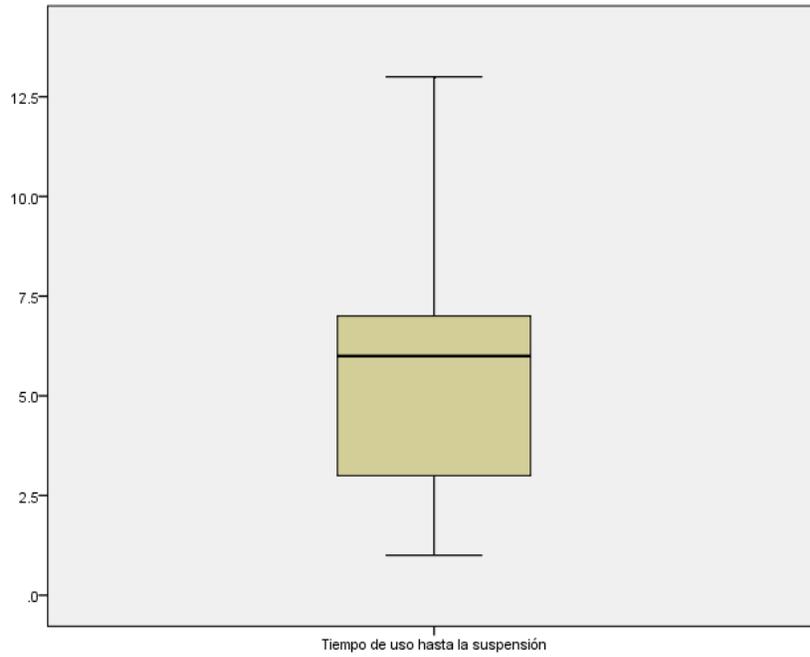
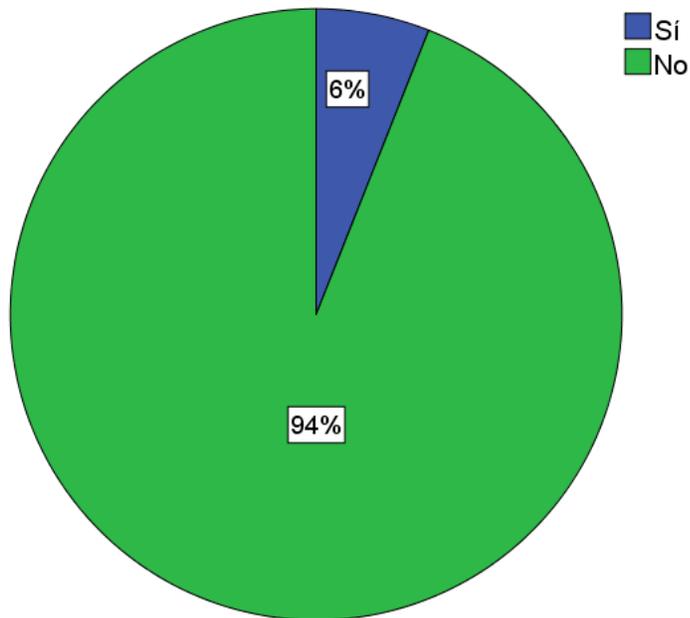


Figura 33. Eventos adversos con inhibidores JAK-STAT en pacientes con artritis reumatoide



## DISCUSIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad que afecta principalmente a población en edad productiva y su evolución natural conlleva a pérdida de la funcionalidad y disminución de la calidad de vida. Existe un amplio arsenal de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) que tienen la capacidad de mejorar el pronóstico de estos pacientes cuando se usan oportunamente. Sin embargo, existe una proporción considerable de pacientes con AR, aproximadamente 30%, que no logran adecuado control de la enfermedad a pesar de aplicar diversas estrategias de tratamiento. [4] La clase más nueva de medicamentos en el tratamiento de la AR son los inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT.

Actualmente cinco inhibidores de JAK-STAT (Tofacitinib, Baricitinib, Upadacitinib, Peficitinib y Filgotinib) están aprobados por diferentes agencias reguladoras para el tratamiento de la AR, tres de ellos disponibles en México y desde el año 2020 en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre. [5] Ya que la introducción de estos fármacos es reciente, la información sobre la respuesta terapéutica es limitada. La presente investigación es la primera realizada en pacientes con Artritis Reumatoide tratados con inhibidores JAK-STAT en este hospital. Se revisaron los expedientes de pacientes que iniciaron tratamiento con Tofacitinib, Baricitinib o Upadacitinib en el periodo comprendido de enero 2020 a junio 2022 y se evaluó la respuesta a los tres, seis y doce meses.

Los pacientes que se incluyeron fueron en su mayoría del género femenino, con una media de edad de 54.6 años y mediana de evolución de la enfermedad de 13 años (media 14.2 años) al inicio del tratamiento; la primera similar y la segunda mayor a las reportadas en los ensayos clínicos pivotaes de estos fármacos. [18] Se registró una baja frecuencia (6%) de toxicomanías en la muestra de estudio. Respecto a las comorbilidades las más frecuentes fueron sobrepeso/obesidad, hipertensión arterial y diabetes. Osteoartrosis y Fibromialgia fueron los

padecimientos reumatológicos concomitantes más reportados; y ya que ambos causan dolor crónico y/o episodios de exacerbación es importante considerar su presencia al momento de valorar la actividad de la enfermedad.

En cuanto a los anticuerpos asociados, tanto Factor Reumatoide como anticuerpos antiproteínas citrulinadas (ACPAS) se encontraron positivos en la mayoría de los pacientes, y con mayor frecuencia a títulos altos. Estos datos correlacionan con el hecho de que los pacientes atendidos en este centro de referencia cursan con una enfermedad complicada ya sea por la presencia de manifestaciones extraarticulares o por la refractariedad terapéutica.

La principal indicación para el inicio de JAKinibs fue el antecedente de falla o intolerancia a FARME biológicos o sintéticos. De acuerdo con las directrices internacionales más recientes, el Metotrexate continúa siendo el tratamiento de primera línea en pacientes vírgenes a tratamiento, y tanto los FARME biológicos como los inhibidores JAK-STAT se consideran terapias de segunda línea, con una eficacia comprable. [22, 23] En nuestro estudio alrededor del 80% de los pacientes contaba con el antecedente de haber usado al menos un FARME biológico, siendo el más frecuente el grupo de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (Anti-TNFa), por lo que los JAKinibs se indicaron en su mayoría como terapia de rescate ante respuesta inadecuada a FARME con diferentes mecanismos de acción. El 70% de los pacientes se encontraban en terapia combinada con FARME sintéticos convencionales, en su mayoría Metotrexate (MTX); y en este punto resulta importante recalcar que si bien ensayos clínicos aleatorizados (ECA) han demostrado efectividad de la monoterapia con JAKinibs comparable a la de la monoterapia con MTX, la respuesta terapéutica incrementa con la terapia combinada. [18] Se reportó uso de esteroide en cerca de la mitad de los pacientes, en su mayoría a dosis bajas, y no se encontró relación entre su administración y la respuesta o adherencia a inhibidores JAK-STAT.

El fármaco más utilizado fue Tofacitinib, probablemente porque fue el primero en aprobarse y comercializarse en México y el mundo; y por lo tanto sobre el que más evidencia y experiencia se tiene. Del total de paciente, 96% mantuvo el tratamiento por 3 meses, 70% por 6 meses y 36% por 12 meses. Debido a la disminución en el número de pacientes y que se trata de muestras relacionadas, se decidió hacer la comparación estadística únicamente entre los valores basales y a los 3 meses de seguimiento.

De acuerdo con la estrategia Treat to Target (T2T) el objetivo de tratamiento en AR debe ser lograr y mantener remisión o baja actividad de la enfermedad para impactar en la evolución de esta. [13] En nuestro estudio, al inicio del tratamiento el 96% se encontraba con actividad moderada o alta de la enfermedad según las escalas DAS28 o CDAI, disminuyendo a 35.1%, 34.3% y 11.2% a los tres, seis y doce meses respectivamente; lo que indica que más del 60% de los pacientes que se encontraban fuera de metas terapéuticas las alcanzó en los primeros tres meses tras el inicio de JAKinibs, y dicha proporción se mantuvo o incluso mejoró en el transcurso del tiempo. Estos resultados concuerdan con la información previamente publicada en los ECA pivotaes con los cuales se logró la aprobación de estos fármacos, y aunque en ellos los resultados generalmente se reportan en proporción de pacientes que cumplen criterios de respuesta ACR 20, 50 y 70; también existen estudios que reportan mejoría de la escala DAS28 entre 40 y 60%. [18]

Se observó que todos los parámetros evaluados en las escalas compuestas DAS28 y CDAI presentaron una disminución significativa posterior al inicio del tratamiento, siendo el cambio en el número de articulaciones inflamadas y dolorosas, así como la valoración global del paciente estadísticamente significativas; no así, los niveles séricos tanto de VSG como de PCR; esto probablemente relacionado al efecto inmediato en las vías nociceptivas que se les ha atribuido los inhibidores de la vía JAK-STAT y que se refleja en dichos parámetros, pero que no influye en la determinación de reactantes de fase aguda. [16]

Durante el seguimiento se registró que el 20% de los pacientes suspendieron el tratamiento con inhibidores JAK-STAT, en primer lugar, por falla terapéutica y en segundo lugar por presencia de eventos adversos leves. En cuanto a los eventos adversos, durante el seguimiento de nuestro estudio ningún paciente presentó algún evento adverso grave, lo cual se relaciona posiblemente al hecho de que en ninguno de los casos se administraron dosis altas de inhibidores JAK-STAT o a la elegibilidad de los pacientes que contaban con factores de riesgo para presentar alguno de ellos hacia una terapia distinta. No se registraron defunciones.

Esta investigación presenta algunas limitaciones, en primer lugar, se trata de un estudio observacional y retrospectivo, por lo que existen variables que no fueron controladas al inicio del tratamiento y durante el seguimiento, así como la imposibilidad de contar con determinación de reactantes de fase aguda en todas las visitas, por lo que se aplicó la escala CDAI en lugar de DAS28 para clasificar la actividad de la enfermedad en estos casos. La distribución de los diferentes JAKinibs no fue de forma aleatoria sino más bien a juicio del clínico; y al ser un estudio unicéntrico, no representa a todo el espectro de pacientes con artritis reumatoide al que se enfrentan los reumatólogos en la práctica clínica habitual, si no solo a aquellos que ya sea por evolución rápida de la enfermedad o dificultad en su manejo son referidos a un hospital como el nuestro que cuenta con esta nueva terapia. No obstante, la principal fortaleza de este trabajo es que brinda información sobre la respuesta terapéutica en población mexicana; principalmente sobre las características demográficas y el estado de la enfermedad que hacen a un paciente candidato a su uso; así como de su perfil de seguridad.

## CONCLUSIONES

Este estudio muestra mejoría en escalas compuestas, tanto DAS28 como CDAI, así como en cada uno de los dominios que estas contemplan; la cual aunque es más notoria durante los primeros tres meses de tratamiento con inhibidores de la vía de señalización JAK-STAT, se mantiene en el seguimiento a los seis y doce meses en la mayoría de los pacientes. Hacen falta ensayos clínicos controlados de estos fármacos en población mexicana tanto en instituciones de segundo como de tercer nivel; así como en pacientes con artritis reumatoide de reciente diagnóstico vírgenes a tratamiento o con factores de riesgo para presentar respuesta terapéutica inadecuada a la monoterapia con FARME sintéticos convencionales. Es necesario un seguimiento a largo plazo de los pacientes en tratamiento con inhibidores JAK-STAT para detectar oportunamente la presencia de eventos adversos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK Inhibitors in Rheumatoid Arthritis: An Evidence-Based Review on the Emerging Clinical Data. *J Inflamm Res.* 2020 Sep 14; 13:519-531. doi: 10.2147/JIR.S219586. PMID: 32982367; PMCID: PMC7500842.
2. Morinobu A. JAK inhibitors for the treatment of rheumatoid arthritis. *Immunol Med.* 2020 Dec; 43(4):148-155. doi: 10.1080/25785826.2020.1770948. PMID: 32501149.
3. El Jammal T, Seve P, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y. State of the art: approved and emerging JAK inhibitors for rheumatoid arthritis. *Expert Opin Pharmacother.* 2021 Feb; 22(2):205-218. doi: 10.1080/14656566.2020.1822325. PMID: 32967471.
4. Lin Y-J, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells.* 2020; 9(4): 880. <https://doi.org/10.3390/cells9040880>.
5. Banerjee S, Biehl A, Gadina M et al. JAK–STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017; 77: 521–546.
6. McLornan DP, Pope JE, Gotlib J, Harrison CN. Current and future status of JAK inhibitors. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):803-816. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00438-4. PMID: 34454676.
7. Tanaka, Y, Luo, Y, O’Shea JJ et al. Janus kinase-targeting therapies in rheumatology: a mechanisms-based approach. *Nat Rev Rheumatol.* 2022; 18: 133–145. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00726-8>.

8. Horta-Baas G, et al. Evaluation of the activity of rheumatoid arthritis in clinical practice. Agreement between self-rated clinimetric evaluation and clinical evaluation with activity indexes: DAS28, CDAI and SDAI. *Med Clin (Barc)*. 2017; 149(7):293-299.
9. Coricello A, Mesiti F, Lupia A, Maruca A, Alcaro S. Inside Perspective of the Synthetic and Computational Toolbox of JAK Inhibitors: Recent Updates. *Molecules*. 2020 Jul 22; 25(15): 3321. doi: 10.3390/molecules25153321.
10. Fragoulis GE, McInnes IB, Siebert S. JAK-inhibitors. New players in the field of immune-mediated diseases, beyond rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1): i43-i54. doi: 10.1093/rheumatology/key276. PMID: 30806709; PMCID: PMC6390879.
11. Angelini J, Talotta R, Roncato R, Fornasier G, Barbiero G, Dal Cin L, Brancati S, Scaglione F. JAK-Inhibitors for the Treatment of Rheumatoid Arthritis: A Focus on the Present and an Outlook on the Future. *Biomolecules*. 2020 Jul 5;10(7):1002. doi: 10.3390/biom10071002. PMID: 32635659; PMCID: PMC7408575.
12. Nash P. Clinical use of Jak 1 inhibitors for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2021 May 5;60(Suppl 2): ii31-ii38. doi: 10.1093/rheumatology/keab265. PMID: 33950231; PMCID: PMC8098107.
13. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857. doi: 10.3390/cells10112857. PMID: 34831081; PMCID: PMC8616326.
14. Pope J, Sawant R, Tundia N, Du EX, Qi CZ, Song Y, Tang P, Betts KA. Comparative Efficacy of JAK Inhibitors for Moderate-To-Severe Rheumatoid Arthritis: A Network Meta-Analysis. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):2356-2372. doi:

10.1007/s12325-020-01303-3. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32297280; PMCID: PMC7467453.

15. Harigai M, Honda S. Selectivity of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis and Other Immune-Mediated Inflammatory Diseases: Is Expectation the Root of All Headache? *Drugs*. 2020 Aug;80(12):1183-1201. doi: 10.1007/s40265-020-01349-1. PMID: 32681420; PMCID: PMC7395017.

16. Crispino N, Ciccia F. JAK/STAT pathway and nociceptive cytokine signalling in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Clin Exp Rheumatol*. 2021 May-Jun;39(3):668-675. Epub 2020 Oct 30. PMID: 33200731.

17. Kondo N, Kuroda T, Kobayashi D. Cytokine Networks in the Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Int J Mol Sci*. 2021 Oct 10;22(20):10922. doi: 10.3390/ijms222010922. PMID: 34681582; PMCID: PMC8539723.

18. Weng C, Xue L, Wang Q, Lu W, Xu J, Liu Z. Comparative efficacy and safety of Janus kinase inhibitors and biological disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2021 Mar 21; 13:1759720X21999564. doi: 10.1177/1759720X21999564. PMID: 33815570; PMCID: PMC7989112.

19. Singh JA. Risks and Benefits of Janus Kinase Inhibitors in Rheumatoid Arthritis - Past, Present, and Future. *N Engl J Med*. 2022 Jan 27;386(4):387-389. doi: 10.1056/NEJMe2117663. PMID: 35081285.

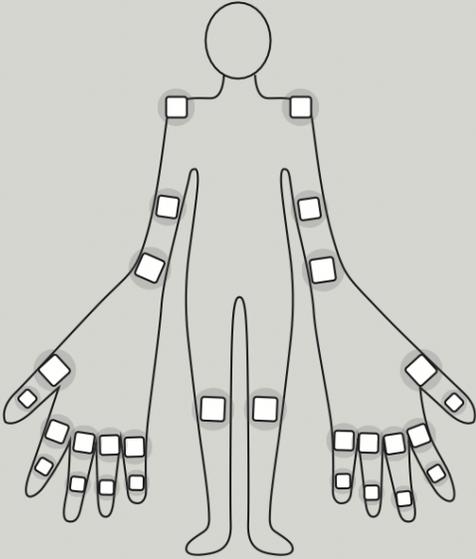
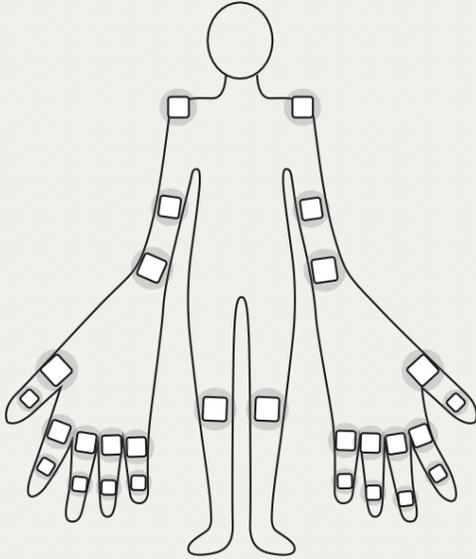
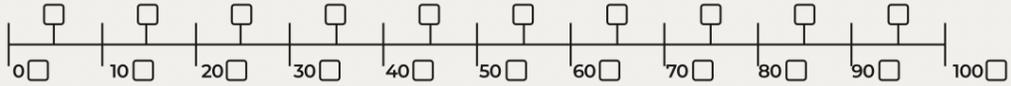
20. Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Feb 1;58(Suppl 1): i34-i42. doi: 10.1093/rheumatology/key287. PMID: 30806708; PMCID: PMC6390880.

21. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, Koch GG, Fleischmann R, Rivas JL, Germino R, Menon S, Sun Y, Wang C, Shapiro AB, Kanik KS, Connell CA; ORAL Surveillance Investigators. Cardiovascular and Cancer Risk with Tofacitinib in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med.* 2022 Jan 27;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927. PMID: 35081280.

22. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jun;79(6):685-699. doi: 10.1136/annrheumdis-2019-216655. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969328.

23. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2021 Jul;73(7):1108-1123. doi: 10.1002/art.41752. Epub 2021 Jun 8. PMID: 34101376.

## ANEXOS

<p><b>Dolor articular a la palpación</b></p>  <p><b>1</b> Número de articulaciones dolorosas</p>	<p><b>Inflamación articular</b></p>  <p><b>2</b> Número de articulaciones inflamadas</p>
<p><b>3A</b> Eritrosedimentación en mm/h</p>	<p><b>3B</b> Proteína C Reactiva en mg/dL</p>
<p><b>Valoración global del paciente:</b> Actividad de la enfermedad</p>  <p>SIN ACTIVIDAD      Deje que el paciente haga la evaluación indicando en el cuadro de escala      MÁXIMA ACTIVIDAD</p> <p><b>4</b> Evaluación del paciente en mm</p>	

<b>DAS 28:</b>		●
----------------	--	---

**DAS 28:** Este índice se utiliza para evaluar la actividad de los pacientes con Artritis Reumatoide e incluye 28 articulaciones dolorosas o inflamadas, eritrosedimentación y una escala visual análoga general completada por el paciente. El rango va de 0 a 9.4. Se considera:  
Remisión <2.6  
Baja actividad >2.6 a <3.2  
Moderada actividad >3.2 a <5.1  
Alta actividad >5.1