

**EFFECTIVIDAD DE TOFACITINIB EN
PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA SIN RESPUESTA A
FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD O
TOXICIDAD DOCUMENTADA A ESTOS: REVISIÓN
SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA**

Autores principales:

Carolina Castillo Suárez, MD

Camila Torres Vélez, MD

**Universidad El Bosque – División de Posgrados
Especialización en Medicina Interna
2018**

EFFECTIVIDAD DE TOFACITINIB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA SIN RESPUESTA A FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD O TOXICIDAD DOCUMENTADA A ESTOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Investigadores principales:

Carolina Castillo Suárez, MD
Cédula de Ciudadanía: 1.020.744.793
ccastillos@unbosque.edu.co
3202553633

Camila Torres Vélez, MD
Cédula de Ciudadanía: 1.072.645.285
ctorresve@unbosque.edu.co
3107565764

Asesor temático:

Gerardo Quintana, MD
Médico Internista, Reumatólogo, Epidemiólogo
Cédula de Ciudadanía: 79.581.376:
ge_quintana@yahoo.com
3104802514

Asesor metodológico:

Fernando Yaacov Peña, MD
Médico Epidemiólogo
Cédula de Ciudadanía: 19.448.857
fpenam@unbosque.edu.co
3133948606

Nota de salvedad de responsabilidad institucional

La Universidad El Bosque, no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

Agradecimientos

Agradecemos a nuestros asesores metodológico y temático el tiempo invertido en ayudar a que esta revisión sistemática fuera realizada, a la Universidad El Bosque por brindarnos esta oportunidad de realizar investigación y a la Fundación Santa Fe de Bogotá por el tiempo brindado para su realización.

Tabla de contenido

Resumen ejecutivo.....	7
Introducción	9
Justificación y Planteamiento del problema	11
Marco teórico.....	12
Pregunta de investigación	28
Objetivos.....	29
Metodología	30
Plan de análisis de los resultados.....	34
Aspectos éticos	35
Cronograma	36
Presupuesto	37
Resultados.....	38
Discusión	51
Conclusiones.....	54
Bibliografía	55
Anexos	58

Guía de tablas y gráficos

Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la Artritis Reumatoide.....	21
Tabla 2. Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010.....	22
Tabla 3. Descripción de artículos excluidos.....	44
Tabla 4. Descripción de artículos seleccionados.....	48
Figura 1. Diagrama de selección de artículos.....	43
Figura 2. Riesgo de sesgos.....	50

Resumen

Objetivo

Describir la efectividad documentada en la literatura del tofacitinib en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide activa, sin respuesta a primera línea de tratamiento (Fármacos modificadores de la enfermedad) o con toxicidad documentada a estos.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática de la literatura en las principales bases de datos, con el fin de identificar los estudios existentes que demostraron la efectividad de Tofacitinib, en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide activa sin respuesta a primera línea de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (DMARD) o con toxicidad documentada a estos. Los criterios de inclusión fueron: Pacientes mayores de 18 años de edad, con diagnóstico de Artritis Reumatoide según los criterios revisados de 1987 (ACR), activa sin respuesta a manejo farmacológico con DMARD o suspensión por toxicidad documentada.

Resultados

Se identificaron 900 publicaciones en EMBASE, 168 publicaciones en PubMed/MEDLINE y 6 publicaciones en COCHRANE, de las cuales se eliminaron 843 títulos que no respondieron la pregunta de investigación. Se revisaron los títulos y resúmenes de 231 publicaciones, de las que finalmente fueron seleccionados cuatro ensayos clínicos que comparaban tofacitinib como monoterapia o en manejo dual con metotrexate vs placebo, encontrando mejoría significativa en escalas de actividad de enfermedad DAS28 VSG y DAS28 PCR alcanzando incluso valores en rango de remisión y mejoría en funcionalidad medida por disminución en puntaje por HAQ con tofacitinib a dosis entre 5 mg cada 12 horas y 10 mg cada 12 horas. Adicional a esto, la presencia de efectos adversos (Leucopenia, alteración de perfil lipídico, infecciones respiratorias altas, herpes zoster) se identificaron en un menor porcentaje, en comparación con metotrexate.

Conclusiones

El tofacitinib como manejo de artritis reumatoide en pacientes sin respuesta o con toxicidad documentada a fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (DMARD) con dosis entre 5 y 10 mg cada 12 horas se asoció con reducción significativa en los signos y síntomas de la artritis reumatoide activa, evidenciando mejoría en escalas de actividad de la enfermedad como DAS28 PCR y DAS28 VSG, de forma significativa con eventos adversos tolerables y sin evidencia de toxicidad severa.

Palabras clave: Artritis reumatoide, metotrexate, biológicos, ensayos clínicos, tofacitinib.

Summary

Objective

To describe the effectiveness documented in the literature of tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis, with no response to the first line of treatment (disease-modifying antirheumatic drugs) or with documented toxicity to these.

Methods

A systematic review of the literature in the main databases was carried out in order to identify the existing studies that demonstrated the effectiveness of Tofacitinib in patients with active rheumatoid arthritis diagnosis without response to first line treatment with disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD) or with documented toxicity to these. The inclusion criteria were: Patients older than 18 years old, with a diagnosis of active rheumatoid arthritis according to the revised 1987 criteria (ACR), without response to pharmacological management with DMARD or suspension due to documented toxicity.

Results

We identified 900 publications in EMBASE, 168 publications in PubMed / MEDLINE and 6 publications in COCHRANE, of which 843 titles were eliminated that did not answer the research question. We reviewed the titles and abstracts of 231 publications, from which we finally selected four clinical trials comparing tofacitinib as monotherapy or in dual management with methotrexate vs placebo, finding significant improvement in disease activity scales DAS28 VSG and DAS28 PCR reaching even values in range of remission and improvement in functionality measured by decrease in HAQ score with tofacitinib at doses between 5 mg twice daily and 10 mg twice daily. In addition to this, adverse effects (leukopenia, lipid profile alteration, upper respiratory infections, herpes zoster) were identified in a lower percentage.

Conclusion

Tofacitinib as a management of rheumatoid arthritis in patients with no response or with documented toxicity to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) at doses between 5 and 10 mg twice daily was associated with significant reduction in the signs and symptoms of active rheumatoid arthritis, showing improvement in scales of activity of the disease such as DAS28 PCR and DAS28 ESR, significantly with tolerable adverse events and without evidence of severe toxicity.

Key words: Rheumatoid arthritis, methotrexate, biologics, clinical trials, tofacitinib.

1. Introducción

La Artritis Reumatoide es una enfermedad autoinmune crónica, caracterizada por inflamación y destrucción articular, que genera incapacidad sustancial. La primera línea de tratamiento se basa principalmente en el metotrexate, un agente no biológico que está asociado a una aceptable mejoría clínica y funcional. Sin embargo, el metotrexate previene el daño articular en ciertos pacientes y su relación con efectos adversos es mayor.⁽¹⁾

Tofacitinib (Inhibidor de Tirosin Kinasa) ha demostrado eficacia clínica en recientes estudios para el tratamiento de signos y síntomas propios de la Artritis Reumatoide, mejorando la función física de los pacientes, cuando es administrado como monoterapia o en combinación con metotrexate, este medicamento representa una alternativa terapéutica importante frente a los esquemas usualmente utilizados, principalmente los DMARD. La mayoría de los estudios han comparado la respuesta clínica de Tofacitinib administrado a dosis de 5- 10 mg cada doce horas y su efecto en la disminución de la progresión estructural en pacientes adultos con diagnóstico de Artritis Reumatoide con respuesta inadecuada al Metotrexate.⁽¹⁾

Pacientes que recibieron Tofacitinib, presentaron mejoría clínica, principalmente de síntomas como fatiga y dolor. Algunos efectos adversos secundarios, aunque en menor porcentaje de presentación, realizando la comparación con otros tratamientos, como infección por gérmenes oportunistas, y según la dosis administrada se reportaron algunos casos de elevación de LDL, y disminución en el recuento de neutrófilos. Elevación en la creatinina sérica mayor del 50% e incremento de las enzimas hepáticas en menor porcentaje que con el uso de metotrexate.⁽¹⁾

Los DMARD, principalmente el metotrexate representan la piedra angular en el tratamiento de la artritis reumatoide. Los pacientes con inadecuada respuesta a la primera línea de tratamiento, por lo general son tratados con biológicos (Rituximab y Anti TNF). La preservación de las articulaciones con

Tofacitinib en monoterapia fue el hallazgo común en la mayoría de los estudios, en los pacientes que mostraron una respuesta inadecuada al tratamiento con Metotrexate.⁽¹⁾

El inhibidor de JAK Kinasa, puede ser más efectivo clínicamente, funcionalmente, y radiológicamente que el metotrexate en los pacientes con artritis reumatoide. Tofacitinib es útil en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de Artritis Reumatoide activa en monoterapia, por un tiempo mínimo de 24 semanas, a una dosis mayor de 5 mg cada 12 horas. La respuesta es evidente en mejoría de variables como el HAQ, DAS28-ESR y DAS28-CRP (Se obtuvieron valores < 2.6). Ahora bien, se ha demostrado disminución de síntomas como fatiga, aumento de energía, mejorando de esta forma la funcionalidad de los pacientes. Esto es evidente a través de mejoría en puntaje de escalas como FACIT-F y MOS.⁽¹⁾ Ahora bien, la remisión radiológica, se estableció utilizando el Sharp Score Modificado, donde se evidencia utilidad del tofacitinib frente a los DMARD.⁽¹⁾

Con respecto a la aparición de reacciones adversas se presentaron infecciones menores relacionadas con Tofacitinib como herpes zoster, nasofaringitis, alteraciones hematológicas como descenso de recuento leucocitario y anemia. Alteraciones del perfil hepático, elevación de las transaminasas, y alteraciones en el perfil lipídico principalmente elevación del LDL. También, se incrementó en algunos pacientes los niveles de creatinina (> 30%, > 0.2 mg/dl), esta condición se resolvió espontáneamente durante el tratamiento. Por lo general se presentaron con dosis de 10 mg cada 12 horas, y en menor proporción comparando esta terapia con DMARD.⁽¹⁾

2. Justificación y Planteamiento del problema

El Tofacitinib, inhibidor de JAK Kinasa, es una terapia de uso reciente que podría ser más efectiva clínica, funcional y radiológicamente que el metotrexate en los pacientes con artritis reumatoide (AR) refractaria, aunque los datos no son concluyentes y las guías aún no lo recomiendan sobre metotrexate. Algunos estudios, han demostrado su utilidad en el tratamiento de pacientes con diagnóstico de AR activa como monoterapia, cuando se utiliza por un tiempo mínimo de 24 semanas, a una dosis mayor de 5 mg cada 12 horas reportando mejoría de algunas variables como el HAQ, DAS28-ESR y DAS28-CRP. Por otra parte, se ha demostrado disminución de síntomas como fatiga y aumento de energía, mejorando de esta forma la funcionalidad de los pacientes y la calidad de vida con mejoría en puntaje de escalas como FACIT-F y MOS. No se cuenta con estudios que avalen su uso en población colombiana, ya que según datos de la cuenta de alto costo para Artritis Reumatoide en Colombia a 2016 reporta un uso menor de 1% de tofacitinib para manejo de esta patología. ⁽¹⁾

La justificación de esta revisión sistemática se da a partir del punto de vista académico y social, ya que la artritis reumatoide es una patología con alta incidencia y prevalencia a nivel mundial, que genera limitación funcional y deterioro de la calidad de vida de los pacientes, motivo por el que es importante conocer y administrar la mejor estrategia terapéutica posible, de forma oportuna con el fin de obtener resultados que mejoren el pronóstico. ⁽¹⁾ Además del crecimiento exponencial del número de pacientes que presentan refractariedad a esta primera línea de tratamiento evidenciado por seguimiento semanal de clinimetría y escalas de respuesta radiológica. ⁽¹⁾

3. Marco teórico

La artritis reumatoide es la causa de inflamación articular más común, que se encuentra asociada con incapacidad funcional, complicaciones sistémicas, muerte precoz y altos costos a nivel socioeconómico. La causa de la artritis reumatoide es desconocida y el pronóstico a largo plazo es reservado. Algunos estudios realizados con el fin de esclarecer los factores implicados en la fisiopatología, han permitido el desarrollo de nuevas moléculas que permiten mejorar en gran medida la calidad de vida de los pacientes. Es una condición sistémica autoinmune, por la presencia de autoanticuerpos como factor reumatoide y anticuerpos anticitrulina, que ocurre exclusivamente en los tejidos sinoviales, y es caracterizado por una inflamación poli articular simétrica, que puede generar lesiones óseas y pérdida de las relaciones articulares. Estos daños pueden ser visualizados en ayudas diagnósticas como radiografía, dichos cambios son raramente visualizados en estadios tempranos, y suelen ser el resultado de años de compromiso. Es importante el diagnóstico temprano, y de esta forma la instauración del tratamiento oportuno, con el fin de detener o reducir la progresión de la enfermedad⁽¹⁾.

Ahora bien, esta patología genera compromiso articular simétrico, inflamación y poliartritis simétrica de etiología no clara. Generalmente produce destrucción articular con erosión del cartílago y el hueso. En caso que el paciente no reciba un tratamiento efectivo genera limitación e incapacidad funcional, con deterioro progresivo de la calidad de vida. El reconocimiento temprano de los signos y síntomas de la enfermedad, permiten la instauración de medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD)⁽¹⁾.

El término artritis reumatoide, fue acuñado por primera vez por Garrod en 1859, esta patología se identificó en un principio en el siglo XVIII, lo cual se evidenció en algunos estudios arqueológicos,

donde se identificó una poliartritis erosiva, y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, en 6-8 esqueletos que fueron encontrados en el estado de Alabama, y cuya antigüedad se ha fechado desde hace más de 3.000 a 5.000 años. Las lesiones se identificaron en las articulaciones metacarpo falángicas, metatarsofalángicas, interfalángicas proximales y hombros. Se tomaron radiografías con evidencia de osteopenia periarticular y erosiones óseas⁽²⁾.

La prevalencia de la artritis reumatoide, es aproximadamente 1% en los países desarrollados, con una frecuencia igual o menor de 0.1% a 1.9% en las diferentes partes del mundo. Una alta incidencia de artritis reumatoide es reportada en ancestros nativos americanos, con una incidencia del 5- 7% en los indios Pima y Chippewa en los Estados Unidos respectivamente. Una menor incidencia ha sido reportada en regiones africanas, ya que la población tiene una menor frecuencia del antígeno leucocitario humano (*HLA*)-*DRB1*, el cual representa un factor de riesgo genético fuerte para presentar artritis reumatoide. La incidencia es mayor en mujeres que en hombres, con picos de la enfermedad en mujeres (55-64 años), comparado en hombres (75-84 años). Debido a que esta enfermedad es sistémica y poliarticular genera incapacidad desde el punto de vista funcional. Realizando una comparación de los pacientes con artritis con los individuos sanos, aproximadamente 36% tiene deterioro de la calidad de vida, y más o menos el 30% requieren asistencia continua del personal de salud, motivo por el que el impacto socioeconómico en el sistema de salud es alto, se calcula que en el 2013 los costos excedieron los 10 billones de dólares. El impacto en el sistema de salud es alto ya que un gran porcentaje de los pacientes tienen múltiples comorbilidades de base, incluyendo principalmente enfermedad cardiovascular, procesos infecciosos, síndrome linfoproliferativo y osteoporosis que genera fracturas⁽¹⁾. En adición, los efectos deletéreos en la capacidad funcional individual del paciente, y en la calidad de vida generan un aumento del porcentaje de mortalidad relacionados con esta enfermedad. Los factores asociados con una disminución de sobrevida en la artritis reumatoide son edad avanzada, pobre estado

funcional, comorbilidades, enfermedad extra articular, anticuerpos positivos, actividad de la enfermedad y uso de la medicación⁽¹⁾.

La fisiopatología de la artritis reumatoide, es una compleja interacción entre el genotipo de cada paciente y factores ambientales. Estudios en gemelos, reflejan la asociación genética con el desarrollo de la artritis, con tasas de concordancia entre 15-30% en los gemelos monocigotos, y 5% en los gemelos dizigóticos. Estudios genéticos permiten clarificar el papel que juegan los factores de regulación inmunológica en la enfermedad. Existe una importante asociación entre el (HLA)–DRB1 y los pacientes que tienen factor reumatoide positivo y anticuerpos anticitrulina positivos. Los alelos que contienen un aminoácido común (QKRAA) en el (HLA)–DRB1, otorga una particular susceptibilidad. Estos hallazgos, sugieren que existe alguna predisposición con la selección de células T, presentación de antígenos, o alteración en la afinidad del péptido, que tiene un papel en promover la respuesta inmune adaptativa auto reactiva. Otra posible explicación de la artritis reumatoide es una reacción cruzada con péptidos microbianos, ya que incrementan la sensibilidad de los linfocitos T e inducen una potencial cascada inflamatoria. Otros factores que juegan un papel importante, son el factor nuclear κ B (NF- κ B), y las moléculas que generan activación de las células T, activación y diferenciación funcional, como PTPN22 and CTLA4. Otras interacciones genéticas ya mencionadas son importantes como el HLA-DRB1 y el PTPN22. Los factores de riesgo genéticos para enfermedad con anticuerpos anticitrulina negativos, no son menos importantes que los que tienen anticuerpos anticitrulina positivos, y esto se encuentra directamente relacionado con el pronóstico de la enfermedad, siendo peor el pronóstico de los pacientes con anticuerpos positivos, y títulos altos, lo cual sugiere que las características moleculares se encuentran asociadas con la clínica que presentara el paciente y la agresividad de la enfermedad. Hallazgos en estudios de interacciones genéticas con el ambiente, como fumadores y otras formas de estrés bronquial (exposición a sílice), aumenta el riesgo de artritis reumatoide, en los pacientes con susceptibilidad por los alelos que codifican el HLA-DR4. También

los efectos sinérgicos entre el cigarrillo y el HLA-DRB1, predispone la aparición de artritis reumatoide con anticuerpos anticitrulina positivos⁽³⁾.

Ahora bien, el péptido de arginina deiminasa tipo IV, resulta en una alteración cualitativa y cuantitativa en la citrulinización de las proteínas de la mucosa. Agentes infecciosos como el Epstein–Barr virus, citomegalovirus, especies de proteus y *Escherichia coli*, podrían encontrarse en relación con la fisiopatología de la artritis reumatoide. La formación de los complejos inmunes durante el proceso infeccioso, son un desencadenante para la liberación del factor reumatoideo, una alta afinidad del factor reumatoideo con la porción factor cristalizable de las inmunoglobulinas, las cuales son importantes como un marcador diagnóstico que juegan un papel importante en la fisiopatología de la artritis reumatoide. Por otra parte, esta patología también parece encontrarse asociada con enfermedad periodontal, debido a que las *Porphyromonas gingivalis*, expresan PADI4, que genera la citrulinización de las proteínas. Finalmente, la microbiota gastrointestinal en los últimos años se ha relacionado como factor desencadenante, ya que están implicados con la formación de autoanticuerpos. Existe mayor prevalencia en las mujeres en comparación con los hombres, explicaciones moleculares de este fenómeno surgen de modelos animales de procesos inflamatorios, que están relacionados con el eje hipotálamo-hipófisis- glándula suprarrenal que está relacionada con la producción de citoquinas y la perpetuación de la respuesta inflamatoria. El sistema nervioso central, por lo general se encuentra involucrado con la regulación inmune y la homeostasis, y la interacción neuro inmunológica regula el desarrollo de la enfermedad en modelos con ratones en artritis. Algunos neurotransmisores participan en la fisiopatología de la artritis. Los autoanticuerpos como el factor reumatoideo y los anticuerpos anticitrulina, son detectados en los pacientes antes del desarrollo de la artritis, con la pérdida sistémica de la tolerancia se desarrolla la sinovitis. Otros factores incluyen microtrauma, factores neurovasculares, bioquímicos y neurológicos⁽³⁾.

La sinovitis ocurre por una infiltración de leucocitos en el compartimiento sinovial. La migración celular es posible por activación endotelial de los microvasos en la sinovial, lo cuales incrementan la expresión de moléculas de adhesión (incluyendo integrinas, selectinas y miembros de la súper familia de integrinas) y quemoquinas. La neo angiogénesis es inducida por la hipoxia y las citoquinas, con una insuficiente linfaangiogénesis, lo cual limita el egreso celular perpetuando la sinovitis. Estos cambios en el microambiente, combinados con la sinovitis, reorganización estructural y reorganización local de fibroblastos, favorecen la sinovitis en la artritis reumatoide⁽³⁾.

La genética de la artritis reumatoide en la presencia de autoanticuerpos son el centro de la patogénesis temprana, sin embargo, los linfocitos T se encuentran en la sinovia, como también células mieloides, plasmáticas que expresan a su vez citoquinas (interleuquinas 12, 15, 18 y 23), el HLA tipo II, y la coestimulación molecular son necesarios para la activación de los linfocitos T y la presentación de antígenos. Ahora bien, el uso de abatacept genera disrupción del antígeno por bloqueo de la coestimulación de los linfocitos T. También la artritis reumatoide se ha considerado una enfermedad mediada por linfocitos T helper I que producen interleuquina 17A, 17F, 21, y 22 y (TNF- α). El factor de crecimiento transformante β , y la interleuquina 1 β , 6, 21 y 23, generan la diferenciación de los linfocitos T helper 17, y suprime la diferenciación de los linfocitos T. La interleuquina 17 A, la cual tiene un efecto sinérgico con el TNF- α que promueve la activación de fibroblastos y condrocitos. Otras vías adicionales de patogénesis comprometen los antígenos no específicos, el contacto de las células T a través de la activación de macrófagos y fibroblastos, operando a través de interacciones con el CD40, y CD40 ligando, CD200 y CD200 ligando, y moléculas de adhesión intracelulares tipo I. La respuesta humoral adaptativa es integral a la artritis reumatoide. Un papel patogénico de los CD20 de los linfocitos B, es confirmado por la eficacia del rituximab en la artritis reumatoide, esta afirmación sugiere la importancia de las células B en la patogénesis de esta patología⁽³⁾.

Una variedad de efectores celulares de la inmunidad innata desempeña un papel importante como los macrófagos, los mastocitos, las células NK, que son encontradas en la membrana sinovial. En particular los macrófagos, son los efectores centrales de la sinovitis, los agentes biológicos son clínicamente efectivos porque reducen la infiltración de macrófagos de la superficie sinovial. Los macrófagos liberan citoquinas, favorecen la producción de reactantes de fase aguda, producción de prostanoïdes y enzimas que se encargan de degradar la matriz, fagocitosis y presentación de antígenos. Los macrófagos son activados por los Toll like receptor, que reconocen bacterias, virus y ligandos endógenos⁽³⁾.

La hiperplasia sinovial es la mayor contribución al daño del cartílago en la artritis reumatoide. La pérdida de los efectos protectores de la sinovia, altera la unión a proteínas en el cartílago promoviendo la adhesión y la invasión por fibroblastos. La síntesis de metaloproteinasas por los fibroblastos genera que se desensamble el colágeno tipo II, este es un proceso que altera el contenido de glicosaminoglicanos, retención de agua y finalmente disfunción biomecánica. La metaloproteinasa 14 es predominantemente expresada por los fibroblastos, que degradan el colágeno de la matriz cartilaginosa. Ahora bien, inhibidores de enzimas endógenas como TIMPs, son incompetentes en la suspensión del daño. Por otra parte, el cartílago articular tiene limitación para la regeneración. Fisiológicamente, los condrocitos regulan la producción de matriz, bajo la influencia de citoquinas (particularmente interleuquina 1 y 17 A), e intermediarios reactivos de nitrógeno, el cartílago es progresivamente desprovisto de condrocitos, los cuales entran en apoptosis. Este proceso genera la producción de daño cartilaginoso, y aparición de la pérdida de la relación articular con disminución de los espacios articulares.

La erosión ósea ocurre rápidamente (afectando al 80% de los pacientes en el primer año de diagnóstico), y es asociada con un incremento de la inflamación. Las citoquinas sinoviales principalmente el factor estimulante de colonias granulocíticas, y el RANKL promueve la diferenciación de osteoclastos y la invasión de la superficie perióstica, adyacente a la superficie

articular. El factor de necrosis tumoral alfa, la interleuquina 1, 6, y 17, amplifica la actividad de los osteoclastos y su diferenciación. Notablemente al bloquear el RANKL disminuye la presencia de erosiones óseas, pero no tiene ningún efecto en el proceso inflamatorio que compromete el cartílago. Los osteoclastos tienen una maquinaria enzimática ácida, que es necesaria para destruir las superficies mineralizadas, incluyendo el cartílago mineralizado y el hueso subcondral. Factores mecánicos también predisponen erosiones óseas. Las estructuras más vulnerables son la segunda y tercera articulación metacarpofalángica. La presencia de erosiones óseas permite la comunicación directa con la médula ósea (osteítis observada en la resonancia magnética nuclear)⁽³⁾.

Por otra parte, la artritis reumatoide está asociada con un incremento de comorbilidades como el incremento de enfermedad cardiovascular, incluyendo infarto agudo del miocardio, eventos cerebro vasculares, y falla cardíaca. Este incremento no se encuentra asociado a los factores de riesgo habituales, uso de esteroides, AINES y consideraciones genéticas, las vías inflamatorias, incluyendo la liberación de citoquinas, los reactantes de fase aguda, complejos inmunes y partículas lipídicas alteradas que generan activación endotelial y formación de placas de ateroma inestables. Un incremento de los reactantes de fase aguda, representan un factor independiente de riesgo cardiovascular en la población general. Las citoquinas producen un síndrome inflamatorio metabólico. Por otra parte, los pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide tienen disminuidos los niveles de HDL, y aumentan los niveles de LDL, motivo por el que es importante el uso de estatinas⁽¹⁾.

La inflamación en la artritis reumatoide también afecta el cerebro (fatiga y disminución de la actividad cognitiva), hígado (elevación de pruebas de función hepática), pulmón (fibrosis pulmonar), glándulas endocrinas (síndrome de Sjogren), músculos (sarcopenia), y huesos (osteoporosis). La osteoporosis afecta el esqueleto axial y apendicular, con elevación de los reactantes de fase aguda, e inflamación subclínica. El tratamiento antiinflamatorio efectivo retarda la pérdida ósea y suprime las altas tasas de

resorción sistémica. El riesgo de linfoma esta incrementado en los pacientes con artritis reumatoide, y se encuentra asociado directamente con la inflamación crónica que caracteriza esta patología⁽¹⁾.

La artritis reumatoide, puede ser sospechada en pacientes adultos que presentan una poliartritis simétrica. La evaluación inicial, requiere un examen físico y una historia clínica detallada. El diagnóstico de la artritis reumatoide consiste en artritis inflamatoria que compromete más de tres articulaciones, factor reumatoideo positivo y anticuerpos anticitrulina positivos, niveles elevados de proteína C reactiva, y de velocidad de sedimentación eritrocitaria, enfermedades con características similares deben ser excluidas, particularmente artritis psoriásica, poliartritis aguda viral, gota periarticular, enfermedad de depósitos de calcio pirofosfato o lupus eritematoso sistémico, y finalmente duración de sintomatología mayor de 6 semanas. Estos criterios corresponden al 2010 American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (EULAR)⁽⁴⁾.

Existen diferencias importantes entre los criterios del 2010 y los de 1987, inicialmente los de 1987 se podían utilizar en toda la población mientras que los del 2010 se utilizan exclusivamente en aquellos que tenían signos y síntomas compatibles con artritis indiferenciada que no pueda ser explicada por otra causa. En cuanto a la diferencia con los otros criterios, desaparece la valoración de la rigidez matutina, así como la afectación de las manos de forma simétrica. La localización de la afectación articular pasa a valorar el número, el tamaño si se trata de grandes articulaciones o pequeñas. Los nódulos reumatoideos dejan de formar parte de los criterios, ya que se consideran como una expresión tardía de la enfermedad. Una de las grandes diferencias de los criterios de 1987, en comparación con los del 2010, es la evaluación de estudio de títulos serológicos, además de evaluar la presencia de factor reumatoideo, valora por primera vez la presencia de los anticuerpos anticitrulina. Además, no solo considera la positividad o negatividad de los anticuerpos, si no que toma en cuenta si estos se encuentran con valores altos o bajos, lo cual se encuentra en relación directa con el pronóstico. Además, introduce por primera vez los reactantes de fase aguda, la proteína C reactiva y la velocidad

de sedimentación eritrocitaria. En resumen, estos criterios introducen importantes cambios con respecto a la valoración clínica, como el número de articulaciones y la simetría, proporcionan mucha más importancia a la presencia de factor reumatoideo, a los títulos de anticuerpos anticitrulina, y en que medida se encuentran positivos, lo cual es indispensable para definir el pronóstico y el curso de la enfermedad, así como los reactantes de fase aguda que están directamente relacionados con la actividad de esta patología. Por otra parte, otro cambio importante es la duración de los síntomas, en los nuevos criterios del 2010, los síntomas deben estar presentes en un tiempo igual o superior a 6 semanas ⁽⁴⁾.

El diagnóstico de la artritis reumatoide debe realizarse precozmente, porque en las primeras etapas de la enfermedad existe una mayor posibilidad de obtener una adecuada respuesta al tratamiento, ya que aún no existen lesiones que sean irreversibles, y los tratamientos actuales pueden generar una limitación importante de la enfermedad. El diagnóstico en las primeras etapas es principalmente clínico, en esta etapa no existe ninguna clase de deformidad, y puede generar un reto diagnóstico generando dificultades en el abordaje inicial de los pacientes ⁽¹⁾.

Ahora bien, la artritis compromete típicamente la articulación metacarpofalángica y la interfalángica proximal de las manos. La cadera también se compromete frecuentemente, así como las articulaciones metatarsofalángicas. Las articulaciones afectadas se encuentran más rígidas, el dolor se caracteriza por ser de predominio nocturno, despiertan al paciente durante la noche, se incrementan al levantarse, lo cual produce rigidez articular, que cede progresivamente con el transcurso de la mañana. El compromiso articular es característicamente simétrico. Son frecuentes las manifestaciones sistémicas, los pacientes pueden cursar habitualmente con fiebre, astenia y adinamia, por lo general el compromiso inicia con las articulaciones de las rodillas, codos y hombros. En aproximadamente 20% de los casos el cuadro clínico comienza como una poliartritis febril, con compromiso del estado general, con lo que es importante inicialmente descartar un proceso infeccioso, hay otros comienzos menos comunes como el compromiso de la cadera y los hombros 5% de los casos, inicio posterior a trauma y en otras ocasiones

esta patología debuta con vasculitis, lesión pleuro pulmonar o nódulos reumatoideos. La tenosinovitis es un hallazgo común en la artritis reumatoide, pueden encontrarse afectados los extensores de los dedos, produciendo tumefacción o rigidez, y los flexores de los dedos generando frecuentemente síndrome del túnel del carpo, o del tendón extensor cubital del carpo e incluso los peroneos largos⁽⁴⁾.

Este compromiso puede ser leve o incluso presentarse como una artritis rápidamente progresiva con inflamación multisistémica con importante morbilidad y mortalidad. ⁽⁵⁾ El tiempo de inicio de los síntomas varía dependiendo del paciente que en más del 50% tendrá un inicio lento y solo en el 10% de los casos será de presentación súbita, con compromiso múltiple, de manos y de pies, con predominio simétrico. ⁽⁶⁾

**Tabla 1. Manifestaciones clínicas de la Artritis Reumatoide
Modificada de The Lancet. Vol 358 . September 15, 2001**

Síntomas Edema articular. Dolor/ rigidez (comúnmente en la mañana por más de 1 horas). Debilidad Deformidad Fatiga Fiebre Pérdida de peso Depresión
Distribución del compromiso articular Simétrica Compromiso distal más frecuente que proximal. En articulaciones proximales interfalángicas, articulaciones metacarpofalángicas/ metatarsofalángicas (Muñeca / tobillo con más frecuencia que codo / rodilla, hombro / cadera).

En cuanto al diagnóstico de esta enfermedad los primeros criterios diagnósticos se definieron por el Colegio Americano de Reumatología en 1987 los cuales fueron muy bien aceptados como punto de referencia para definir la artritis reumatoide aunque con un gran limitante: estos criterios surgen a partir de la necesidad de diferenciar los pacientes con artritis reumatoide de aquellos que presentan otros

diagnósticos reumatológicos por lo que no permiten reconocer los pacientes que se benefician de tratamientos tempranos. El rango de sensibilidad de los criterios ACR/EULAR 2010 es de 57 - 88% contra los criterios ACR 1987 de 58 - 78% y un rango de especificidad de ACR/EULAR 2010 de 50 - 76% contra ACR 1987 de 59 - 75%. Adicional a esto, los estudios radiológicos como la radiografía convencional de manos y pies, tienen un bajo rendimiento diagnóstico, al igual que baja capacidad de descartar presencia de enfermedad si en la radiografía no se encuentran cambios de enfermedad erosiva, mientras que en aquellos pacientes con evidencia de erosiones óseas el riesgo es 6 veces mayor de presentar enfermedad persistente a un año. ⁽⁸⁾

Tabla 2. Criterios diagnósticos de Artritis Reumatoide ACR/EULAR 2010
Modificado de Arthritis & Rheumatism. Vol. 62, No. 9, September 2010

ÍTEM	PUNTAJE
Compromiso Articular	
- 1 articulación grande (hombros, codos, caderas, rodillas y tobillos).	0
- 2 -10 articulaciones grandes.	1
- 1-3 articulaciones pequeñas (metacarpofalángicas, interfalángicas proximales, metatarsfalángicas, interfalángicas del pulgar y las muñecas) con o sin compromiso de articulaciones grandes.	2
- 4-10 articulaciones pequeñas con o sin compromiso de articulaciones grandes.	3
- Más de 10 articulaciones (al menos una pequeña articulación) .	4
Pruebas Serológicas (Al menos 1 prueba para diagnóstico)	
- Factor reumatoideo y anticuerpos anti-citrulinas negativos.	0
- Factor reumatoideo o anticuerpos anti-citrulinas débilmente positivos (menos de 3 veces el valor superior normal por laboratorio).	2
- Factor reumatoideo o anticuerpos anti-citrulinas fuertemente positivos (más de 3 veces el valor superior normal por laboratorio)	3
Reactantes de Fase Aguda (Al menos 1 prueba para diagnóstico)	
- Proteína C Reactiva y Velocidad de Sedimentación Globular normal.	0
- Proteína C Reactiva o Velocidad de Sedimentación Globular anormal.	1
Duración de los síntomas	
- Menos de 6 semanas	0
- Mayor o igual a 6 semanas	1

Por otro lado, definir la actividad y la remisión de la enfermedad es otro punto importante en el manejo y seguimiento de estos pacientes para lo cual se tienen escalas de medición de severidad como el DAS28 en el cual dependiendo del puntaje se obtendrá una clasificación de la actividad: Baja actividad: 2.6 a 3.2 puntos, moderada actividad: 3.3 a 5.1 puntos, actividad severa: Más de 5.1 puntos y remisión: Menor de 2.6 puntos, entre otras escalas como SDAI (Índice simplificado de actividad de enfermedad) y el CDAI (Índice clínico de actividad de enfermedad) que igualmente definirán actividad y remisión de la artritis reumatoide que está directamente asociado con la pérdida de la capacidad funcional y el daño progresivo. Aún no se encuentran validadas las escalas que no incluyen conteo de articulaciones inflamadas o dolorosas por falta de evidencia de su uso en todas las poblaciones. ⁽¹⁰⁾ Además deben tenerse en cuenta escalas de respuesta clínica como ACR20, ACR50 y ACR70 que serán definidas de acuerdo al porcentaje de articulaciones no dolorosas en el control al compararse con el inicio del tratamiento, obtener un ACR50 en los primeros seis meses de tratamiento es factor de buen pronóstico para estar en remisión los siguientes dos años de seguimiento. La remisión de la enfermedad se verá afectada por ciertos factores pronósticos clínicos entre los que se encuentran la edad, sexo femenino, tabaquismo y presencia de comorbilidades; todos estos asociados con menor posibilidad de alcanzar la remisión, y factores pronósticos paraclínicos como el inicio de tratamiento con un DAS28 menor de 5.1, factor reumatoideo positivo, anticuerpos anticitrulina positivos, proteína C reactiva mayor o igual a 20 mg/l. ⁽⁸⁾

En cuanto al tratamiento de la enfermedad, uno de los principales objetivos está en controlar la inflamación sistémica que genera los síntomas: El daño articular, la discapacidad y las comorbilidades.

⁽¹⁰⁾ Es por esto, que iniciar tratamiento farmacológico por parte del reumatólogo de forma temprana con medicamentos modificadoras de la enfermedad (DMARD) puede generar la remisión completa o actividad leve de la mitad de los pacientes ya que se alterará el curso natural de la enfermedad y de esta forma se evitarán deformidades óseas con presencia o no de erosiones y la disminución de los espacios

articulares.⁽¹¹⁾ Esto en conjunto con un seguimiento frecuente y la medición constante de actividad de la enfermedad permitirá realizar los ajustes pertinentes en el tratamiento farmacológico.⁽¹²⁾ En la práctica médica cuando se consigue un estado bajo de actividad de la enfermedad o una mejoría del 80% por SDAI o CDAI en tres meses existe una muy alta probabilidad de lograr el objetivo a los seis meses de tratamiento, mientras que si la mejoría a los tres meses es pequeña el manejo debe ser ajustado. Igualmente, si el estado de baja actividad de la enfermedad o la remisión no se ha obtenido a los seis meses debe re evaluarse el tratamiento⁽¹³⁾.

Para el manejo farmacológico, el Colegio Americano de Reumatología, da recomendaciones de acuerdo al tiempo de evolución de la enfermedad. Para artritis reumatoide temprana menor de un año en paciente sin exposición a tratamiento previo se considera inicio de tratamiento con objetivo de tratar de acuerdo a metas y a actividad de la enfermedad considerando como primera línea los medicamentos modificadores de la enfermedad (DMARD) entre los cuales se encuentran el metotrexate, hidroxicloroquina, leflunomida o sulfasalazina con indicaciones especiales para cada tipo de paciente.⁽¹⁴⁾ En cuanto a manejo con monoterapia vs terapia combinada con medicamentos modificadores de la enfermedad se ha observado que la terapia combinada no se asocia con mayor respuesta al tratamiento ni mayor frecuencia de recaídas⁽⁸⁾ por lo cual se recomienda iniciar con monoterapia con metotrexate con el cual habrá mejor tolerancia y adherencia por parte del paciente. Por otra parte, el uso de corticoides en estos pacientes debe mantener como objetivo dosis bajas en ciclos cortos teniendo en cuenta el riesgo del uso crónico de este tipo de medicamentos. Se necesitan más estudios para definir el uso de tofacitinib en pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide temprana por lo que no hay recomendación fuerte para su uso.⁽¹⁴⁾

En cuanto al manejo de paciente con artritis reumatoide establecida, al igual que en la de inicio temprano se considera que el manejo de primera línea debe realizarse con DMARD con preferencia nuevamente por el metotrexate teniendo en cuenta costo efectividad e historial de seguridad y eficacia

documentada en aquellos pacientes que no han recibido previamente medicamentos modificadores de la enfermedad con evidencia sobre inicio con tofacitinib. En caso de falla terapéutica con monoterapia con DMARD no se encuentra dentro de las opciones no tratar farmacológicamente la enfermedad, como segunda línea debe considerarse uso de fármacos biológicos anti factor de necrosis tumoral como los son: Adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab o infliximab y agentes anti célula B como el rituximab en conjunto con metotrexate ya que varios estudios demuestran mayor eficacia al comparar con manejo únicamente con terapia biológica. No se descarta el uso de corticoides en estos pacientes siempre y cuando se dejen dosis bajas en ciclos cortos (entendiendo dosis baja como menos de 7.5 mg de prednisolona cada día o su equivalente).⁽¹⁴⁾

La Liga Europea Contra El Reumatismo (EULAR) en su actualización de manejo para la artritis reumatoide de 2016 considera de vital importancia el manejo de estos pacientes por parte del reumatólogo ya que es él la persona con más experiencia para decidir el medicamento ideal para cada tipo de paciente teniendo en cuenta eventos adversos, perfil de medicamento y experiencia con el medicamento. El objetivo del tratamiento en artritis reumatoide debe ser remisión de la enfermedad en paciente sin uso previo de medicamentos (DMARD-naïve) y baja actividad en pacientes que han fallado con otras líneas de tratamiento en un tiempo máximo de seis meses ya que por estudios se ha encontrado que es poco probable lograr el estado deseado si no se logran resultados en el tiempo establecido por lo que debe hacerse seguimiento de actividad de enfermedad cada tres meses.⁽¹⁵⁾

Respecto a medicamentos modificadores de la enfermedad sintéticos, el primero de este grupo aprobado para su uso en artritis reumatoide es el tofacitinib, inhibidor JAK quinasa con lo cual interfiere en la transducción de la señal y por lo tanto con la activación celular provocada por la interleuquina 6, la estimulación de colonias de granulocitos y monocitos, los interferones (tipo I y tipo II), y citoquinas comunes como la interleuquina 2 y 15 generando de esta forma modulación de la respuesta inflamatoria en el paciente con artritis reumatoide y con la disminución de expresión de

mRNA a nivel de líquido sinovial de las metaloproteinasas de matriz (MMP) - 1 y MMP - 3 y quemoquinas CCL2, CXCL10 y CXCL13, que se han asociado con inflamación articular. Este medicamento ya ha sido aprobado en Estados Unidos y otros países, menos en la Unión Europea, su eficacia a la dosis aprobada de 5 mg cada 12 horas más metotrexate es similar a la de medicamentos biológicos.⁽¹⁶⁾

El tofacitinib, los DMARD y biológicos como los inhibidores del factor de necrosis tumoral e inhibidores de célula B, se recomiendan en aquellos pacientes que a pesar de manejo con medicamentos modificadores de la enfermedad usados en primera línea como el metotrexate, leflunomida, sulfasalazina no obtienen respuesta clínica; sin embargo, tienen mayor preferencia los biológicos teniendo en cuenta la disponibilidad de datos de registro a largo plazo. Por otra parte, se ha evidenciado que existe mayor tasa de eficacia cuando estos se utilizan en conjunto con metotrexate o leflunomida al ser comparado con monoterapia, e importante mejoría de signos y síntomas, daño articular y función física al usar DMARD del tipo tofacitinib.⁽¹⁵⁾ Cabe mencionar que estos últimos presentan mayor tasa de eventos adversos, específicamente una mayor tasa de infecciones serias como la reactivación de la tuberculosis o de la hepatitis B o C por lo cual requieren seguimiento estricto por hepatología; Aquellos pacientes con antecedentes de malignidad deben evitar el uso de biológicos (excepto el rituximab) en los primeros cinco años después de su tratamiento.⁽¹⁶⁾

Si se logra la remisión del paciente debe considerarse la disminución de las dosis de los medicamentos o la ampliación de los intervalos de aplicación de la misma sin llegar a suspender el medicamento ya que esto se ha asociado a recurrencia de la enfermedad⁽¹⁷⁾ aunque en más del 80% de estos pacientes se logrará la recuperación completa del estado previo a la suspensión del tratamiento farmacológico.⁽¹⁵⁾

A pesar de todos los avances que se han producido en las últimas décadas en cuanto a tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide existen algunos temas de interés en los cuales se continúan estudios para evaluar eficacia de medicamentos como el tofacitinib como manejo de segunda línea en

aquellos pacientes en los que no se obtuvo respuesta con medicamentos modificadores de la enfermedad utilizados en primera línea, ya que varios autores han evidenciado que el uso de este medicamento permite control y remisión de la enfermedad en un porcentaje clínicamente significativo incluso por encima de biológicos.⁽¹⁸⁾

4. Pregunta de investigación

¿Cuál es la efectividad de Tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a primera línea de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad (DMARD) o con toxicidad documentada a estos?

5. Objetivos

5.1 Objetivo principal

- Describir la efectividad de Tofacitinib en pacientes con Artritis Reumatoide activa sin respuesta a primera línea de tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (DMARD) o toxicidad documentada a estos.

5.2 Objetivos específicos

- Evaluar la respuesta del tratamiento de Tofacitinib reflejada en la mejoría de variables como el DAS28-ESR, DAS28-CRP, ACR20.
- Establecer la respuesta del tratamiento de Tofacitinib reflejada en la mejoría de escalas de funcionalidad como HAQ.
- Describir los principales efectos adversos de Tofacitinib.

6. Metodología

1.1 Diseño del estudio:

Estudio descriptivo, integrativo de tipo revisión sistemática.

1.2 Población:

Estudios prospectivos publicados sobre el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate o biológicos o con toxicidad documentada a estos.

1.3 Muestra:

Estudios prospectivos publicados sobre el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate o biológicos o con toxicidad documentada a estos que cumplen los criterios de inclusión.

1.4 Marco muestral:

Censal.

1.5 Unidad de análisis:

Cada uno de los estudios seleccionados sobre el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate o biológicos o con toxicidad documentada a estos.

1.6 Criterios de inclusión:

Ensayos clínicos controlados y estudios de Cohorte que abarquen el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate o biológicos o con toxicidad documentada a estos.

- a. Ensayos clínicos en los cuales la intervención se centre en la evaluación de eficacia y seguridad del uso de tofacitinib.
- b. Ensayos clínicos en los cuales el desenlace primario o secundario sea la medición de actividad de enfermedad por ACR20, DAS28 VSG y PCR, escalas de funcionalidad como el HAQ.
- c. Ensayos clínicos que describan eventos adversos secundarios al uso del tofacitinib y su frecuencia.

1.6 Criterios de exclusión:

Cualquier publicación que no cumpla con los criterios de inclusión antes enunciados.

1.7 Plan de análisis

La Identificación de los estudios disponibles se realizó mediante una búsqueda en las bases de datos Electrónicas MEDLINE, EMBASE, COCHRANE (Cochrane Database of Systematic Reviews, Cochrane Central Register of Controlled Trials), en los idiomas inglés y español, publicados hasta el 31 de enero del 2018. La estrategia de búsqueda se basó en la utilización del Método PICO con base en la pregunta de investigación, con el fin de obtener la mejor evidencia disponible. Para la búsqueda específica en la base de Datos electrónica MEDLINE, se utilizaron términos “MeSH” (methotrexate OR "biological drugs" OR "Biological Therapy" OR humira OR adalimumab OR etanercept OR enbrel OR infliximab OR remicade OR rituximab OR rituxan OR mabthera OR orenzia OR abatacept OR tocilizumab OR actemra OR certolizumab OR cinzia OR golimumab simoni) AND (tofacitinib OR "CP-690,550-10" OR xeljanz) AND "Rheumatoid Arthritis". No se aplicaron límites adicionales en esta búsqueda. Para la búsqueda específica en COCHRANE LIBRARY se incluyó el mismo método de búsqueda utilizado para la búsqueda en PUBMED, sin delimitar términos MeSH, utilizando palabras clave. No se aplicaron límites o filtros adicionales a la búsqueda. Para la búsqueda específica en EMBASE, se utilizó la misma estrategia de búsqueda sin el uso de términos MeSH, utilizando las

palabras clave. Como etapa final del proceso, se realizó una “búsqueda manual” acorde a la bibliografía de los artículos seleccionados como “potenciales” durante la búsqueda general de las 3 bases de datos.

1.8 Recolección de datos:

Se realizó una hoja de extracción de datos para cada estudio, la cual incluía información sobre las características del estudio (primer autor, año de publicación, y tipo de estudio), número total de pacientes incluidos para cada estudio, características basales del grupo intervención-grupo control, la medida de efectividad de el uso de tofacitinib con escalas de actividad y funcionalidad de los pacientes pre y post intervención dentro de los desenlaces primarios o secundarios para cada estudio, adicionalmente el reporte de las dosis utilizadas y el tiempo de seguimiento. La principal medida de resultado para el presente análisis fue la diferencia (pre – post intervención) de la media poblacional del puntaje de actividad de la enfermedad medido en términos de significancia estadística (valor p). En esta revisión sistemática el segundo autor verificó los datos recolectados.

1.9 Tabulación de la información:

Los datos fueron tabulados en cuadros a través del programa Excel, las publicaciones fueron sintetizadas a través del desarrollo de un cuadro resumen.

1.10 Análisis de la información:

La calidad metodológica de los estudios fue evaluada independientemente y a ciegas por los dos revisores utilizando la herramienta revman. Los niveles de evidencia y graduación de las recomendaciones se analizaron de forma independiente por los dos investigadores citados para cada artículo incluido.

- a. Evaluación de sesgos: Se realizó el análisis de sesgos siguiendo las recomendaciones de la guía para la realización de análisis de sesgos de la estrategia Cochrane

1.11 Población beneficiada:

Comunidad médica, especialistas en Reumatología y Medicina Interna y estudiantes de medicina.

1.12 Componente bioético:

Dado el diseño de la investigación se considera que constituye una investigación de bajo riesgo.

1.13 Compromiso medioambiental:

En línea con lo considerado por el ministerio de la protección del medio ambiente en su normativa se consideró que toda transmisión de información se realizará en medio magnético, hasta que se presente el trabajo final que será entregado en la división de posgrados de la facultad de medicina de la Universidad El Bosque, previa aceptación por el tutor metodológico asignado.

1.14 Compromiso social:

Se espera que el presente trabajo sirva de base para futuras investigaciones que aporten a la comunidad mayor nivel de conocimiento respecto al uso de tofacitinib como terapia farmacológica en pacientes con artritis reumatoide activa sin respuesta a fármacos modificadores de la enfermedad o con toxicidad documentada a estos.

7. Plan de análisis de los resultados

La búsqueda realizada por parte de los autores se realizará en las siguientes bases de datos: Buscador de PubMed, Cochrane Central Register of Randomized Controlled Trials y EMBASE.

Utilizando los operadores booleanos AND, NOT y OR. Los términos que se definieron para la búsqueda fueron anteriormente citados. Para todas las búsquedas, se dedicó mucho esfuerzo en identificar artículos y resúmenes relevantes en dos idiomas: inglés y español. Adicionalmente se examinaron las listas de referencias de los artículos seleccionados, con el fin de identificar trabajos potencialmente relevantes.

En la primera selección de artículos, se escogerán los artículos mediante la lectura del título y resumen, con una segunda selección de acuerdo a criterios de inclusión. La calidad de los estudios se determinará por medio de la escala de sesgos de revman que es la indicada para la evaluación de ensayos clínicos.

Posterior a la selección de los artículos se evaluarán los resultados teniendo en cuenta las escalas de funcionalidad y actividad de la enfermedad.

8. Aspectos éticos

Los autores conocen las consideraciones éticas en investigación de acuerdo al informe Belmont para protección de sujetos humanos en investigación y a la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia en la cual de acuerdo al artículo 11 clasifica esta investigación como Investigación sin riesgo. Por esta razón no se requiere de un consentimiento informado.

9. Cronograma

CRONOGRAMA		
Descripción de la actividad	Mes de inicio	Duración
Revisión bibliografica de la literatura	Mayo 2017	1 mes
Preparación anteproyecto	Junio- Octubre 2017	4 meses
Aprobación de anteproyecto	Noviembre 2017	
Recolección datos	Noviembre 2017- Enero 2018	3 meses
Análisis de datos	Enero- Abril 2018	4 meses
Resultados	Enero- Abril 2018	4 meses
Preparación manuscrito tesis	Enero- Abril 2018	4 meses
Sustentación	Mayo 2018	1 mes
Publicación	Junio 2018	1 mes

10. Presupuesto

Universidad El Bosque		
Presupuesto general propuesta por fuentes de financiación: 2'000.000		
Nombre del proyecto: EFFECTIVIDAD DE TOFACITINIB EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA SIN RESPUESTA A FARMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD SINTÉTICOS (DMARD) O TOXICIDAD DOCUMENTADA A ESTOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA		
Responsable del proyecto: Camila Torres y Carolina Castillo		
Área o Facultad responsable: División de postgrados- Medicina		
Fecha inicio y terminación del proyecto: Mayo 2017- Mayo 2018		
Equipo	Investigadores	Total proyecto
Computadores portátiles	1.200.000	1.200.000
Artículos de revisión	300.000	300.000
Impresiones	100.000	100.000
Tiempo de asesor metodológico	400.000	400.000
TOTAL	2.000.000	2.000.000

11. Resultados

Después de una búsqueda inicial se identificaron 900 publicaciones en EMBASE, 168 publicaciones en PubMed/MEDLINE y 6 publicaciones en COCHRANE de las cuales se eliminaron 843 títulos que no respondieron la pregunta de investigación. Se revisaron los títulos y resúmenes de 231 publicaciones de las cuales se excluyeron 213, ya que no evaluaron el tratamiento farmacológico de la artritis reumatoide activa, usaron biológicos de forma concomitante con el tofacitinib, cartas al editor, estudios observacionales y revisiones narrativas. Posteriormente se revisaron 18 publicaciones a texto completo de las cuales se excluyeron estudios observacionales, descriptivos retrospectivos y aquellos ensayos clínicos que administran tofacitinib como primera línea de manejo, seleccionando finalmente 4 ensayos clínicos para el análisis. En la figura 1 se presenta en detalle el proceso de selección de los estudios.

Los estudios incluidos son 4 ensayos clínicos, en la tabla 3 se muestran las características de los estudios excluidos y en la tabla 4 las características de cada uno de los estudios seleccionados.

11.1 Estudios Incluidos

11.1.1 Ensayo clínico #1

Kremer et al. en 2009 selecciona 264 pacientes con diagnóstico de artritis reumatoide activa con antecedente de inadecuada respuesta o toxicidad a metotrexate o biológicos como etanercept, infliximab o adalimumab. Los pacientes ingresados en este estudio fueron aleatorizados en tres grupos para recibir tofacitinib 5 mg cada 12 horas, 15 mg cada 12 horas ó 30 mg cada 12 horas vs placebo por seis semanas con seguimiento hasta 6 semanas después de terminar el manejo farmacológico evaluando como desenlace primario mejoría del 20% en criterios ACR (ACR20) a las 6 semanas y mejoría en escala de actividad por DAS28-PCR. Se encontró un resultado positivo al comparar la mejoría en criterios ACR20 en los tres grupos de tofacitinib con porcentajes de 41%, 52% y 48% respectivamente.

Adicionalmente la actividad de la artritis reumatoide medida por DAS28-PCR disminuyó con el uso de tofacitinib en los tres grupos al iniciar con actividad alta y obtener controles compatibles con actividad moderada o baja con puntajes de 4.2, 3.4 y 3.1. En cuanto a eventos adversos se encontró que el más frecuente fue la cefalea, seguido de la leucopenia que fue un evento asociado directamente a dosis más altas de tofacitinib, y la elevación del perfil lipídico, transaminasas y función renal. En cuanto a la tasa de infecciones de predominio en vía respiratoria alta esta fue de 25%, 30% y 30% respectivamente.

11.1.2 Ensayo clínico #2

Kremer et al. en 2012, toma 507 pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide activa con uso previo de metotrexate en presentación oral o endovenosa por un mínimo de 4 meses o más con dosis estable de 7.5 mg a 25 mg cada semana o con dosis menores de 15 mg si se había documentado intolerancia o toxicidad con dosis más altas. Se continuó con dosis estable de metotrexate y se realizó la asignación de forma aleatoria a 7 grupos con dosis distintas de tofacitinib versus placebo de esta forma: 1 mg cada 12 horas, 3 mg cada 12 horas, 5 mg cada 12 horas, 10 mg cada 12 horas, 15 mg cada 12 horas o 20 mg cada 12 horas con seguimiento a 24 semanas con medición de desenlace primario con mejoría en criterios ACR20 y desenlaces secundarios medidos en mejoría por criterios ACR50 y ACR70, DAS28-PCR y seguimiento de HAQ.

En cuanto a la tasa de respuesta medida por criterios ACR20 a las 24 semanas esta fue mayor en pacientes con uso de tofacitinib con dosis mayor o igual a 3 mg cada 12 horas con porcentajes de 52.9%, 50.7%, 58.1%, 56% y 53.8% al compararse con los pacientes del grupo placebo que tuvieron una respuesta del 33.3% ($p < 0.05$). La respuesta ACR50 y ACR70 no fue estadísticamente significativa en la medición a las 24 semanas. En cuanto a mejoría de respuesta por DAS28-PCR esta fue mayor en los pacientes con dosis de tofacitinib mayor o igual a 3 mg cada 12 horas alcanzando valores de remisión de enfermedad, y la disminución del HAQ en estos pacientes fue significativa ($p < 0.05$). En cuanto a eventos adversos estos fueron más frecuentes en los pacientes con dosis de

tofacitinib de 15 mg cada 12 horas o más, y entre estos los más frecuentes fueron cefalea, diarrea, náuseas, infecciones de tracto respiratorio alto.

11.1.3 Ensayo clínico #3

Kremer et al. en 2013 agrupa 795 pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de artritis reumatoide por criterios ACR de 1987 activa, con inadecuada respuesta a tratamiento previo con metotrexate, leflunomida, hidroxicloroquina, cloroquina o biológicos del tipo Anti-TNF los cuales se asignan en forma aleatoria en 4 grupos con distintas dosis de tofacitinib versus placebo de la siguiente forma: Tofacitinib 5 mg cada 12 horas, 10 mg cada 12 horas, otro grupo que inicia con placebo los primeros tres meses y posteriormente se inicia 5 mg cada 12 horas cuando no se alcanza mejoría mayor o igual a 20% por criterios ACR, y un último grupo que inicia con placebo los primeros tres meses con inicio posterior de 10 mg cada 12 horas si no se alcanza mejoría mayor o igual a 20% por criterios de ACR, adicionalmente se decide continuar con dosis estables de metotrexate de máximo 25 mg por semana. Se realiza seguimiento a 6 meses con evaluación de respuesta por criterios ACR20, mejoría funcional por HAQ y clinimetría con remisión por DAS28 VSG.

La respuesta por ACR20 a los 6 meses fue mayor en el grupo de tofacitinib 5 mg cada 12 horas (52.1%) y en el de 10 mg cada 12 horas (56.6%) comparado con el grupo placebo en el cual la mejoría fue del 30%. La disminución del HAQ fue de -0.44 y de -0.53 en los grupos de tofacitinib a dosis de 5 mg y 10 mg cada 12 horas al comparar con el grupo de placebo que tuvo una reducción de -0.16. Estos dos resultados con una diferencia estadísticamente significativa ($p: <0.0001$). El último desenlace primario evaluado fue un puntaje menor de 2.6 en clinimetría por DAS28 VSG el cual se alcanzó en el 12.5% de los pacientes del grupo de tofacitinib de 10 mg cada 12 horas. Finalmente, en cuanto a eventos adversos se encontró que el más frecuente de estos son las infecciones del tracto aéreo superior, seguido de leucopenia, elevación de transaminasas y de perfil lipídico usualmente evidenciadas hacia los 3 meses después de iniciado el tofacitinib, y 4 infecciones oportunistas que

fueron neumonía por criptococo, infección en piel por herpes zoster y dos casos de tuberculosis pulmonar asociadas a tratamiento por los autores.

11.1.4 Ensayo clínico #4

Van der Heijde et al. en 2013 toma 797 pacientes mayores de 18 años con artritis reumatoide activa, 3 o más erosiones óseas en radiografías previas y con inadecuada respuesta a metotrexate, y biológicos del tipo Anti TNF con los cuales realiza una distribución aleatoria en cuatro grupos de la siguiente forma: Tofacitinib 5 mg cada 12 horas, 10 mg cada 12 horas, y dos grupos que inician con placebo y que al no obtener reducción del 20% o más a los tres meses inician tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 horas y 10 mg cada 12 horas respectivamente, todos en manejo concomitante con metotrexate. Estos pacientes fueron seguidos a 24 meses evaluando desenlaces primarios a los 6 meses de inicio de tratamiento los cuales eran: Mejoría por criterios ACR20, mejoría del Score Sharp/van Heijde modificado, mejoría medida por HAQ y remisión por DAS28 VSG.

Se encontró que a los seis meses de tratamiento la mejoría por criterios ACR20 fue mayor en el grupo de pacientes con uso desde el inicio de tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 horas (51.5%) y tofacitinib 10 mg cada 12 horas (61.8%) comparado con el 25.3% de los pacientes en el grupo placebo, al igual que la disminución del HAQ del -0.40 en el grupo de tofacitinib 5 mg cada 12 horas y del -0.54 en el grupo de 10 mg cada 12 horas comparado con el -0.15 en el grupo placebo, y mayores tasas de remisión por DAS28 VSG del 7.2% y del 16% respectivamente comparadas con el grupo placebo con tasa de remisión del 1.6%. Todos estos datos con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.0001$). Los cambios radiológicos por score Sharp/van Heijde modificado no mostraron cambios significativos en ninguno de los grupos.

En cuanto a los eventos adversos los principales fueron las infecciones de tracto respiratorio alto, nasofaringitis, elevación de transaminasas y de perfil lipídico.

Se realizó un análisis de sesgos con la herramienta propuesta por la Colaboración Cochrane que se basa en seis dominios: generación de la secuencia, cegamiento de la asignación, cegamiento, datos de resultados incompletos, notificación selectiva de los resultados y otros aspectos. Para cada dominio se asignó la valoración de bajo o alto riesgo o riesgo poco claro, que en este caso tiene bajo riesgo de sesgos como puede observarse en la figura 2. Adicionalmente, para esta revisión sistemática se evaluaron los datos obtenidos con el fin de realizar un meta análisis considerando como desenlaces comunes el ACR20 y DAS28 VSG/PCR sin embargo, no fue posible realizar este análisis ya que no se contaba con las desviaciones estándar de estos datos en los suplementos de los ensayos clínicos ni se obtuvieron después de contactar a los autores ni farmacéuticas implicadas en los estudios por correo electrónico.

Figura 1. Diagrama de selección de artículos.

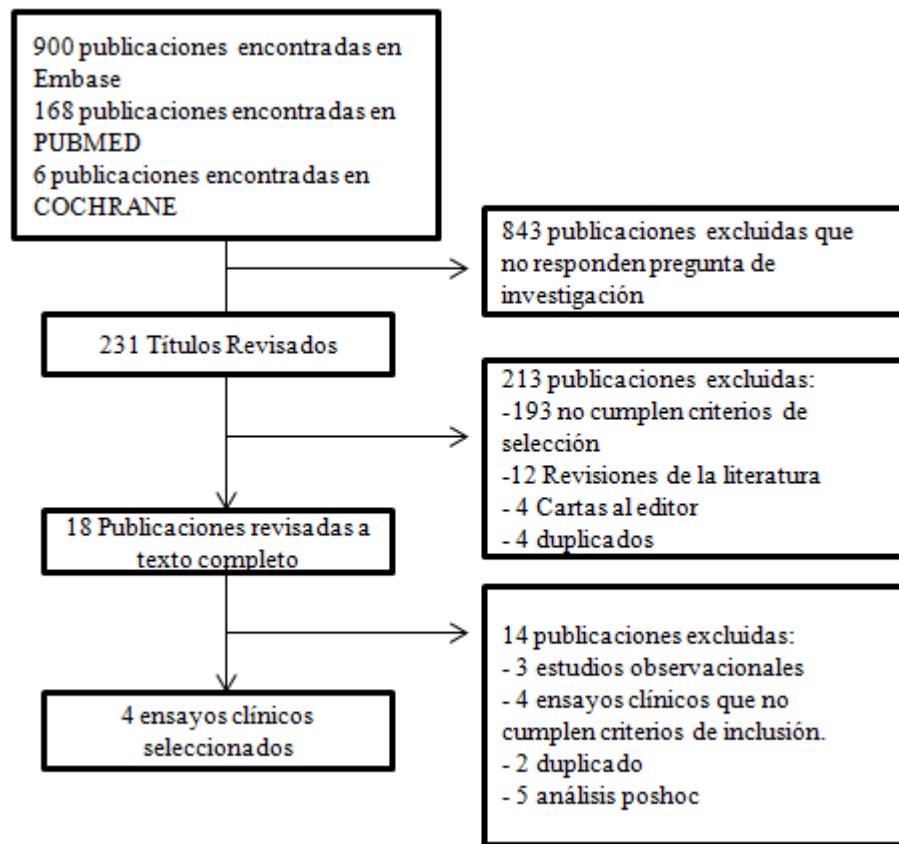


Tabla 3. Descripción de artículos excluidos.

Título	Lugar	Diseño	Exposición	Pacientes	Diagnóstico	Edad (años)	Sexo	Criterio de exclusión
Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. Fleishman et al, 2012	Multicetrico	Fase 3.	Tofacitinib 5 mg o 10 mg cada 12 horas vs placebo. Adalimumab 40 mg vs placebo.	N: 717	Artritis reumatoide (ACR/ EULAR 2010)	Media de edad de 50 años	Femenino 80%	Descripción de estudio ORAL previamente citado.
Tofacitinib (CP-690,550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to tumour necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. Burmester 2013	Multicetrico	Fase 3.	Tofacitinib 5 mg o 10 mg cada 12 horas vs placebo. Adalimumab 40 mg vs placebo.	N: 717	Artritis reumatoide (ACR/ EULAR 2010)	Media de edad de 50 años	Femenino 80%	Descripción de estudio ORAL previamente citado.
The JAK inhibitor tofacitinib for active rheumatoid arthritis: results from Phase III trials. Salgado 2013.	Multicetrico	Fase 3.	Tofacitinib 5 mg o 10 mg cada 12 horas vs placebo. Adalimumab 40 mg vs placebo.	N: 717	Artritis reumatoide (ACR/ EULAR 2010)	Media de edad de 50 años	Femenino 80%	Descripción de estudio ORAL previamente citado.

Tofacitinib with methotrexate in third-line treatment of patients with active rheumatoid arthritis: patient-reported outcomes from a phase III trial. Strand et al, 2015.	Texas	Fase 3.	Tofacitinib 50 mg cada 12 horas vs placebo.	N: 213	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 53.3 años	Femenino 84%	Tofacitinib como primera línea de tratamiento.
Efficacy and safety of tofacitinib following inadequate response to conventional synthetic or biological disease-modifying antirheumatic drugs. Charles et al, 2015	Multicentrico	Fase 2 y Fase 3	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas. Tofacitinib 10 mg cada 12 horas.	N:1071	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad: 51 años	Femenino: 82%	Se dividieron los pacientes en dos grupos el primero había recibido tofacitinib en monoterapia sin metotrexate previamente, vs tofacitinib posterior a la pobre respuesta con DMARD.
Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. Van Vollerhoven et al, 2014	Korea del sur	Fase 3 aleatorizado doble ciego	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas, tofacitinib 10 mg cada 12 horas o metotrexate 10 mg cada semana.	N: 956	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 49.4	Femenino 79%	Excluido por uso de tofacitinib como monoterapia sin uso previo de DMARD.
Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, as monotherapy or with background methotrexate, in Japanese patients with rheumatoid arthritis.	Japón	Fase 3, multicentrico	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas Tofacitinib 5 mg cada 12 horas.	N: 486	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 53.5 años	Femenino 83%	Extensión de estudio ORAL.

Effects of the oral Janus kinase inhibitor tofacitinib on patient-reported outcomes in patients with active rheumatoid arthritis: results of two Phase 2 randomised controlled trials. Wallestein et al, 2016	Multicentrico	Estudio fase 2b.	Tofacitinib 3, 5, 10 cada 12 horas.	N: 517	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 54 años	Femenino 76%	Utilizaban tofacitinib uno de los grupos en monoterapia como primera línea.
Tofacitinib or adalimumab versus placebo: patient-reported outcomes from a phase 3 study of active rheumatoid arthritis. Strand 2016	Multicentrico	Fase 3	Tofacitinib 5 mg o 10 mg cada 12 horas vs placebo. Adalimumab 40 mg vs placebo.	N: 717	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 50 años	Femenino 80.0%	Descripción de artículo ya citado estudio ORAL.
Initial Experience With Tofacitinib in Clinical Practice: Treatment Patterns and Costs of Tofacitinib Administered as Monotherapy or in Combination With Conventional Synthetic DMARDs in 2 US Health Care Claims Databases. Harnett, et. al	Multicentrico	Cohorte retrospectiva	Tofacitinib 5-10 mg en monoterapia primera línea vs combinación con DMARD	N: 2694	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 56	Femenino 80%	Se excluye por el tipo de estudio, y debido a que alguno de los grupos recibió tofacitinib como monoterapia y como primera línea de tratamiento.

2016								
Efficacy and safety at 24 weeks of daily clinical use of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. Kawakami et al, 2017.	Japón	Retrospectivo observacional	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas con uso previo de metotrexate	N: 70	Artritis reumatoide (ACR 2010)	Media de edad 64.2	Femenino 84%	Se excluye por ser estudio observacional
Tofacitinib Therapy for Rheumatoid Arthritis: A Direct Comparison Study between Biologic-naïve and Experienced Patients. Ueki, et al, 2018	Japón	Prospectivo observacional	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas en pacientes con uso previo o no de biológicos.	N: 113	Artritis reumatoide (ACR 2010)	Media de edad 63.7	Femenino 87%	Se excluye por ser estudio observacional

Tabla 4. Descripción de artículos seleccionados.

Titulo	Lugar	Diseño	Exposición	Pacientes	Diagnóstico	Edad	Sexo	Factores Asociados	Resultados
Ensayo clínico #1 ⁽¹⁹⁾	USA, Canada, Brazil, Mexico, Austria, España, Alemania, Italia, Bélgica, Noruega y Eslovaquia	Fase IIa, aleatorizado, doble ciego	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas, Tofacitinib 15 mg cada 12 horas, Tofacitinib 30 mg cada 12 horas vs placebo	N: 264	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 50.5 años	Femenino 85.6%	Artritis reumatoide activa, VSG mayor o igual a 28 mm o PCR mayor o igual a 10 mg/L, y no respuesta o toxicidad a metotrexate o biológicos.	Mejoría de ACR 20 de 70.5%, 81.2% y 76.8%, disminución de la actividad de la enfermedad por DAS28 PCR a las 6 semanas en los tres grupos con puntaje de 4.2, 3.4 y 3.1 respectivamente.
Ensayo clínico #2 ⁽²¹⁾	USA, Europa y Latino América	Fase IIb, aleatorizado, doble ciego	Tofacitinib 20 mg cada día, 1 mg cada 12 horas, 3 mg cada 12 horas, 5 mg cada 12 horas, 10 mg cada 12 horas, 15 mg cada 12 horas vs placebo	N: 507	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 53.1 años	Femenino 80.0%	Artritis reumatoide activa, VSG mayor a límite superior de normalidad o PCR mayor a 7 mg/L, con uso previo de metotrexate o biológicos sin respuesta o toxicidad documentada.	Mejoría de ACR 20 con dosis de Tofacitinib mayores o iguales a 3 mg cada 12 horas Mejoría de DAS28 PCR con dosis mayores o iguales a 3 mg cada 12 horas.
Ensayo clínico #3 ⁽²⁰⁾	Norte América, Latino América, Europa, China, Australia, Tailandia y Malasia.	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas, Tofacitinib 10 mg cada 12 horas y dos grupos con placebo que a los tres meses no presentaron mejoría mayor o igual al 20% de los síntomas recibieron 5 mg cada 12	N: 795	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 52.1 años	Femenino 80%	Artritis reumatoide activa, con VSG mayor a 28 mm/h o PCR mayor a 7 mg/L. Inadecuada respuesta a tratamiento con uno más DMARD biológicos o no biológicos.	Mejoría de criterios ACR20 a los 6 meses en el grupo de uso de tofacitinib con resultados estadísticamente significativos, adicionalmente mejoría en HAQ al tercer mes de seguimiento y tasa de remisión por DAS28 VSG a los seis meses mayor en los dos grupos con tofacitinib pero con resultados estadísticamente significativo en el grupo de 10 mg cada 12 horas.

			horas en un grupo y 10 mg cada 12 horas en el otro grupo.						
Ensayo clínico #4 ⁽²²⁾	Norte América, sur América, Europa, Asia y Australia.	Estudio fase III aleatorizado, doble ciego.	Tofacitinib 5 mg cada 12 horas, Tofacitinib 10 mg cada 12 horas y dos grupos de placebo los cuales si no presentaban mejoría mayor o igual al 20% después de tres meses iniciaron tofacitinib a dosis de 5 mg cada 12 horas o 10 mg cada 12 horas.	N: 797	Artritis reumatoide (ACR 1987)	Media de edad 52.7 años	Femenino 85.3%	Artritis reumatoide activa con VSG mayor a 28 mm/h o PCR mayor de 7 mg/L, evidencia radiológica de 3 o más erosiones en radiografía de manos con uso previo de DMARD biológico o no biológico.	Mejoría de criterios ACR20 a seis meses de seguimiento del 51.5% en el grupo de tofacitinib 5 mg cada 12 horas y de 61.8% en el grupo de tofacitinib de 10 mg cada 12 horas. Disminución del HAQ y mayor tasas de remisión por DAS28 VSG de 7.2% en el grupo de tofacitinib 5 mg cada 12 horas y del 16% con tofacitinib 10 mg cada 12 horas comparado con placebo.

Figura 2. Riesgo de sesgos

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Kremer JM 2009							
Kremer JM 2012							
Kremer JM 2013							
van der Heijde D 2013							

Discusión

La artritis reumatoide es la causa de inflamación articular más común, generando incapacidad funcional, complicaciones sistémicas como aumento del riesgo cardiovascular, muerte precoz y altos costos a nivel socioeconómico. La causa de la artritis reumatoide no es clara y el pronóstico a largo plazo es reservado debido al deterioro funcional que esta enfermedad genera. ⁽¹⁾.

Los fármacos modificadores de la enfermedad sintéticos (DMARD), principalmente el metotrexate, representan la piedra angular en el tratamiento de la artritis reumatoide, sin embargo, los pacientes refractarios a este tratamiento o con intolerancia secundaria y efectos adversos asociados son candidatos a cambio de línea terapéutica o adición de un segundo medicamento. Es por esta razón, que es importante tener en cuenta el tofacitinib como terapia blanco dirigida, ya que se trata de un inhibidor JAK quinasa que interfiere en la transducción de la señal y por lo tanto inhibe la activación celular provocada por la interleuquina 6, la estimulación de colonias de granulocitos y monocitos, la acción de los interferones tipo I y tipo II, y la producción de citoquinas comunes como la interleuquina 2 y 15. De esta forma genera además una modulación de la respuesta inflamatoria en el paciente con artritis reumatoide, ya que su efecto conlleva a una disminución de expresión del mRNA de las metaloproteinasas de matriz MMP-1 y MMP-3 y quemoquinas CCL2, CXCL10 y CXCL13 en el líquido sinovial.

El tofacitinib ha sido aprobado en Estados Unidos y otros países, con excepción de la Unión Europea. La dosis recomendada eficaz es de 5-10 mg cada 12 horas ⁽¹⁶⁾

La preservación de las articulaciones de los pacientes en tratamiento con tofacitinib en monoterapia fue el hallazgo común en la mayoría de los estudios, así como la disminución de puntaje de escalas de funcionalidad y actividad, principalmente DAS- 28 PCR y DAS-28 VSG⁽¹⁾

Aunque se encontraron pocos estudios clínicos sobre el manejo con tofacitinib, estos evidencian que su uso en pacientes con tratamiento previo con metotrexate u otros fármacos modificadores de la enfermedad del tipo sintético y/o biológico con AR activa (más de 6 articulaciones dolorosas o inflamadas, o niveles elevados de PCR o VSG) o con evidencia de toxicidad o intolerancia a estos, puede generar tasas significativas de respuesta positiva según los criterios ACR20 en más del 50%.⁽²⁰⁾ Adicionalmente, los estudios reportaron una disminución de actividad de la enfermedad por clinimetría medida por DAS28 PCR o DAS28 VSG alcanzando valores de actividad leve e incluso remisión con valores estadísticamente significativos, y con mejoría funcional medida por disminución en HAQ. No se encontraron resultados estadísticamente significativos en cuanto a mejoría de índices radiológicos. Cabe resaltar, que estos resultados se alcanzaron con dosis de tofacitinib que oscilan entre los 5 mg y los 10 mg cada 12 horas⁽²¹⁾.

Otro punto a considerar, es la posibilidad de asociar el uso de tofacitinib a metotrexate, ya que en tres de los cuatro artículos encontrados para esta revisión, utilizaron dosis estables de metotrexate en los grupos de estudio, lo cual puede apoyar su uso como terapia dual en aquellos pacientes que no se alcancen metas con monoterapia con el tofacitinib.⁽²²⁾

Con respecto a los efectos adversos asociados a tofacitinib, en los artículos revisados se identificaron infecciones respiratorias altas, cefalea, nasofaringitis y diarrea con valores entre 9,0% -11,0%. La tasa de incidencia de episodios infecciosos graves como neumonía alcanzó 2,9%. Otro efecto adverso relacionado con el uso de tofacitinib fue la infección por herpes zoster en un 4,0%. El riesgo de neoplasias malignas y la incidencia de linfomas en los estudios revisados es baja con aproximadamente 1,0%.⁽²¹⁾

El tratamiento con tofacitinib se acompaña además, de alteraciones en los exámenes paraclínicos, como descenso del recuento absoluto de neutrófilos, que son dependientes de la dosis, ya que se observó

hasta en 3,0% a 5,0% de los pacientes que recibieron 10 mg cada 12 horas. Otras alteraciones hematológicas reportadas fueron linfopenia ($< 500/\mu\text{l}$) y anemia en 1,0%.²⁰

Por otra parte también se reportaron aumentos leves de la creatinina sérica y de la creatinina cinasa en 1,0% de los pacientes, los cuales se consideraron sin relevancia clínica y no se acompañaron de riesgos importantes de seguridad del tofacitinib.²¹ Tanto las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y las de alta densidad (HDL) experimentaron incrementos medios entre el 15% y 20% hasta en 4-5% de los pacientes.¹⁹ Finalmente, también hubo reportes sobre elevación leve de las transaminasas hepáticas, aunque se observaron en un mayor porcentaje asociadas al manejo concomitante con metotrexate.

De todo lo anterior, es posible concluir que la incidencia de efectos adversos al uso del tofacitinib, son mucho menores a los reportados al manejo con metotrexate, lo cual le puede proporcionar un mayor perfil de seguridad a este medicamento.

Conclusiones

El tofacitinib puede considerarse como terapia de segunda línea en pacientes con artritis reumatoide que persisten con actividad a pesar del manejo con fármacos modificadores de la enfermedad como el metotrexate, incluso antes de considerar el uso de agentes biológicos, ya que existe mejoría significativa medida por criterios ACR20, disminución de actividad de la enfermedad calculada por DAS28 VSG y PCR.

Adicionalmente la mejoría en escalas de funcionalidad como el HAQ en estos pacientes demuestra beneficios en cuanto a mayor funcionalidad del paciente, ya que al favorecer la disminución de la sinovitis y la inhibición de formación de nuevas erosiones óseas, evita el dolor, mejorando de esta forma la calidad de vida.

Finalmente, los eventos adversos relacionados al uso de este medicamento en los estudios revisados fueron infecciones del tracto respiratorio alto, cefalea, leucopenia así como elevación del perfil lipídico y transaminasas. Estos a su vez, ocasionaron menor morbilidad y menor asociación a abandono o suspensión del tratamiento, en comparación a lo reportado con metotrexate.

Sin embargo, al revisar estos ensayos clínicos no es posible determinar eficacia con poder estadístico que permita realizar una recomendación que modifique las guías actuales de manejo de la artritis reumatoide debido a la calidad baja de la evidencia y las limitaciones metodológicas y de diseño de estos estudios lo cual nos permite sugerir la realización de nuevas investigaciones con mayor discriminación de datos y mayor número de pacientes.

Referencias

1. Firestein, Gary S ; Kelley, William N., Kelley's textbook of rheumatology, Elsevier/Saunders, 2013
2. Antonio Iglesias-Gamarra , Gerardo Quintana , José Félix Restrepo Suárez. Prehistoria, historia y arte de la Reumatología.
3. Iain B. McInnes, F.R.C.P., Ph.D., and Georg Schett, M.D. The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis N Engl J Med 2011;365:2205-19.
4. Antonio Gómez, Nuevos criterios de clasificación de artritis reumatoide, [Reumatol Clin. 2011;6\(S3\):S33–S37.](#)
5. Lee DM, Weinblatt ME. Rheumatoid arthritis. The Lancet 2001;358:903-911.
6. Fleming A, Benn RT, Corbett M, Wood PH. Early rheumatoid disease. II. Patterns of joint involvement. Ann Rheum Dis 1976 -8;35(4):361-364.
7. Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2010;62:2569-2581.
8. Quintana G, Grillo-Ardila CF, Mendez PA, Vallejo MT, Guevara OA, Velasquez CJ. Guía de Práctica Clínica (GPC) para la detección temprana, diagnóstico y tratamiento de la artritis reumatoide. Ministerio de Salud y Protección Social- Colciencias 2014.
9. Olivieri M, Gerardi MC, Spinelli FR, Franco MD. A Focus on the Diagnosis of Early Rheumatoid Arthritis. International Journal of Clinical Medicine 2012;03:650.
10. Smolen JS, Aletaha D, Koeller M, Weisman MH, Emery P. New therapies for treatment of rheumatoid arthritis. Lancet 2007;370:1861-1874.
11. Gramling A, O'Dell J. Initial Management of Rheumatoid Arthritis. Rheumatic Disease Clinics of North America 2012;38:311-325.

12. Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, Bykerk V, Dougados M, Emery P, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2016;75:3-15.
13. Aletaha D, Alasti F, Smolen JS. Optimisation of a treat-to-target approach in rheumatoid arthritis: strategies for the 3-month time point. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2015(1).
14. Singh JA, Saag KG, Bridges SL, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology* 2016;68(1):1-26.
15. Smolen JS, Landewé R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis* 2017;76(6):960-977.
16. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *The Lancet* 2016;388:2023-2038.
17. Emery P, Hammoudeh M, FitzGerald O, Combe B, Mola EM, Bukowski J, et al. Assessing maintenance of remission with reduced dose etanercept plus methotrexate, methotrexate alone, or placebo in patients with early rheumatoid arthritis who achieved remission with etanercept and methotrexate: the prize study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2013;72(Suppl 3):399.
18. Fleischmann R. Tofacitinib in the treatment of active rheumatoid arthritis in adults. *Immunotherapy* 2018 Jan 1;10(1):39-56.
19. Kremer JM, Bloom BJ, Breedveld FC, Coombs JH, Fletcher MP, Gruben D, et al. The safety and efficacy of a JAK inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: Results of a double-blind, placebo-controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis and rheumatism* 2009 Jul 1;60(7):1895-1905.
20. Van der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer JM, Zerbini C, et al.

Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis and Rheumatism* 2013 Mar 1,;65(3):559-570.

21. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell CA, French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis and Rheumatism* 2012 Apr 1,;64(4):970-981
22. Kremer J, Li Z, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2013 Aug 20,;159(4):253.

Anéxos



Hospital
Universitario

Fundación Santa Fe de Bogotá

DMI-315 2017
Bogotá, 3 de mayo de 2017

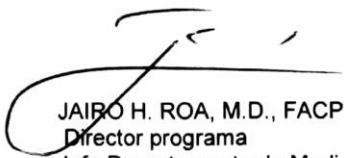
Doctora
ERIKA MARCELA MÉNDEZ O.
Coordinadora de Investigación División de Investigación
UNIVERSIDAD EL BOSQUE
Bogotá, D.C.

Respetada doctora Méndez:

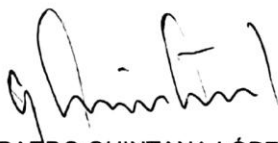
Por medio de la presente, queremos solicitar a usted, que para el proyecto de investigación titulado: **"EFECTIVIDAD DE TOFACITINIB EN MONOTERAPIA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE ARTRITIS REUMATOIDE ACTIVA REFRACTARIOS A PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO CON DMARD"** de la doctora CAMILA TORRES VÉLEZ, identificada con cédula de ciudadanía número 1.072.645.285 de Bogotá y la doctora CAROLINA CASTILLO SUÁREZ, identificada con la cédula de ciudadanía número 1.020.744.793 de Bogotá, de la especialización de Medicina Interna de la Fundación Santa Fe de Bogotá, les sea asignado un asesor metodológico.

Agradecemos la atención prestada.

Cordialmente,



JAIRO H. ROA, M.D., FACP
Director programa
Jefe Departamento de Medicina Interna



GERARDO QUINTANA LÓPEZ MD.
Asesor Temático
Especialista en Reumatología



Paola P
26 mayo/2017
3:59 pm