
This is the **accepted version** of the journal article:

Martinez-Molina, Cristina; Guardiola Tey, Jose Maria; Ruiz-Ramos, Jesus; [et al.].
«Reacciones adversas a inhibidores de Quinasa Janus : Estudio de su incidencia
y de factores predictivos en pacientes con artritis reumatoide». Medicina clinica,
Vol. 163, Núm. 8 (october 2024), p. 391-396. DOI 10.1016/j.medcli.2024.05.007

This version is available at <https://ddd.uab.cat/record/302731>

under the terms of the  ^{IN}
COPYRIGHT license

ARTÍCULO ORIGINAL

REACCIONES ADVERSAS A INHIBIDORES DE QUINASA JANUS: ESTUDIO DE SU INCIDENCIA Y DE FACTORES PREDICTIVOS EN PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE

Cristina Martínez-Molina^{1,2}, Jose Maria Guardiola Tey^{2,3}, Jesus Ruiz-Ramos¹, Mireia Puig-Campmany^{2,3}, Anna Feliu¹, Silvia Vidal^{2,4,*}, Hèctor Corominas^{2,5,*}.

1. Servicio de Farmacia, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, España.
 2. Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Av. Can Domènech 737, 08193 Bellaterra, España.
 3. Servicio de Urgencias, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, España.
 4. Grupo de Enfermedades Inflamatorias, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Sant Quintí 77-79, 08041 Barcelona, España.
 5. Servicio de Reumatología y de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Sant Antoni Maria Claret 167, 08025 Barcelona, España.
- * Silvia Vidal y Hèctor Corominas contribuyeron por igual, ambos son autores sénior.

Autor para la correspondencia: Hèctor Corominas, MD PhD.

ORCID IDs

Cristina Martínez-Molina: 0000-0001-5079-613X
 Jose Maria Guardiola Tey: 0000-0001-5537-2600
 Jesus Ruiz-Ramos: 0000-0002-0008-641X
 Anna Feliu: 0000-0003-2074-2231
 Mireia Puig-Campmany: 0000-0001-6416-3341
 Silvia Vidal: 0000-0002-3909-6682
 Hèctor Corominas: 0000-0002-7738-6787

Consideraciones Éticas: El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Nº Ref: IIBSP-JAG-2023-168). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus estándares éticos comparables.

Conflictos de interés: Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés que pueda sesgar o influir la imparcialidad de este estudio de investigación.

Financiación: Los autores declaran que no existe ninguna subvención específica para la investigación reportada por parte de ninguna agencia de financiación en los sectores público, comercial o sin fines de lucro.

RESUMEN

Antecedentes y objetivo: La seguridad de los inhibidores de quinasa Janus (JAK) ha ganado atención debido a reacciones adversas observadas post-comercialización. El estudio se centra en el análisis de reacciones adversas relacionadas con tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib en pacientes con artritis reumatoide, incluyendo la identificación de factores predictivos relacionados con su aparición.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo observacional. Se incluyeron pacientes adultos en seguimiento por artritis reumatoide en un hospital universitario, en tratamiento con inhibidor de JAK entre septiembre 2017 y enero 2024. Se calculó la incidencia acumulada de cada reacción adversa mediante la escala de Naranjo. Se identificaron factores predictivos para la aparición de reacciones adversas mediante análisis de regresión logística.

Resultados: Se incluyeron 223 pacientes, el 28,7% presentó reacción adversa a inhibidor de JAK. Las reacciones adversas con mayor incidencia acumulada fueron infecciones y trastornos gastrointestinales. Las infecciones comprendieron: tracto respiratorio superior (4,5%), celulitis (3,1%), tracto urinario (2,7%), herpes zóster (1,8%). Los trastornos gastrointestinales englobaron: dolor abdominal (4,0%), diarrea (3,6%), náuseas y vómitos (3,6%), perforación gastrointestinal (1,3%), diverticulitis (0,9%). Con un 0,5% se clasificaron: cefalea, parestesias, erupción cutánea, neutropenia severa, insomnio, disnea, crisis hipertensiva. Como factores de riesgo, se identificaron: el tratamiento con inhibidor de JAK no selectivo (OR ajustado: 4,03; IC 95%: 1,15-14,10; $p=0,029$) y una mayor edad (OR ajustado: 1,03; IC 95%: 1,00-1,05; $p=0,036$).

Conclusiones: Infecciones y trastornos gastrointestinales representaron las reacciones adversas a inhibidor de JAK con mayor incidencia acumulada, siendo factores de riesgo para su aparición el tratamiento con inhibidor de JAK no selectivo y una mayor edad.

PALABRAS CLAVE: artritis reumatoide; tofacitinib; baricitinib; upadacitinib; filgotinib; reacción adversa al fármaco.

ADVERSE REACTIONS TO JANUS KINASE INHIBITORS: STUDY OF THEIR INCIDENCE AND PREDICTIVE FACTORS IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

ABSTRACT

Background and objective: The safety profile of Janus Kinase (JAK) inhibitors has acquired attention due to post-marketing observed adverse drug reactions. The study focuses on the analysis of adverse reactions related to tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, and filgotinib in rheumatoid arthritis patients, including identifying predictive factors linked to their occurrence.

Patients and methods: Observational retrospective study. Adult patients with rheumatoid arthritis from a university hospital receiving JAK inhibitor treatment between September 2017 and January 2024 were included. The cumulative incidence of each adverse reaction was calculated using the Naranjo scale. Risk factors for developing adverse reactions were identified through logistic regression analyses.

Results: 223 patients were included, with 28.7% presenting adverse reaction related to JAK inhibitor treatment. The adverse drug reactions with the highest cumulative incidence were infections and gastrointestinal disorders. Infections included: upper respiratory tract (4.5%), cellulitis (3.1%), urinary tract (2.7%), herpes zoster (1.8%). Gastrointestinal disorders comprised: abdominal pain (4.0%), diarrhea (3.6%), nausea and vomiting (3.6%), gastrointestinal perforation (1.3%), diverticulitis (0.9%). Classified at 0.5% were: headache, paresthesias, skin rash, severe neutropenia, insomnia, dyspnea, hypertensive crisis. As risk factors, were identified: the treatment with a non-selective JAK inhibitor (OR adjusted: 4,03; 95% CI: 1,15-14,10; $p=0,029$) and older age (OR adjusted: 1,03; 95% CI: 1,00-1,05; $p=0,036$).

Conclusions: Infections and gastrointestinal disorders represented the adverse reactions related to JAK inhibitor treatment with the highest cumulative incidence, with risk factors for their occurrence being non-selective JAK inhibitor treatment and older age.

KEYWORDS: rheumatoid arthritis; tofacitinib; baricitinib; upadacitinib; filgotinib; adverse drug reaction.

INTRODUCCIÓN

Los acontecimientos adversos por medicamentos, entre ellos las reacciones adversas, constituyen un problema de salud pública de primer orden para los sistemas sanitarios de todo el mundo. Se estima que alrededor del 5-10% de los ingresos hospitalarios y entre el 10-30% de las consultas a los servicios de Urgencias Hospitalarias (SUH), son debidos a este problema, siendo en su mayoría evitables^{1,2,3}. Por su disposición las 24 horas de los 365 días del año, por su fácil accesibilidad y por su alta frecuentación, los SUH son considerados un buen observatorio del sistema sanitario, teniendo un papel crucial para la rápida detección y manejo terapéutico de las reacciones adversas a medicamentos, así como para la optimización del tratamiento y prevención de nuevas consultas a la unidad. Se estima que el 70% de las reacciones adversas identificadas en los SUH son consideradas evitables, por ello es recomendable el establecer medidas para la prevención de su aparición⁴.

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad autoinmunitaria, caracterizada por inflamación crónica que conduce a daño articular, discapacidad, disminución de la calidad de vida, así como a diversas complicaciones cardiovasculares^{5,6}. El tratamiento farmacológico, es actualmente el enfoque principal para el control de la enfermedad^{5,6}. Las recomendaciones de la *European League Against Rheumatism* (EULAR) y las guías de tratamiento del *American College of Rheumatology* (ACR), enfatizan la importancia de iniciar el tratamiento farmacológico desde el momento del diagnóstico^{7,8}. En las últimas décadas, el arsenal terapéutico para la AR moderada a severa ha evolucionado considerablemente^{8,9}. Se ha observado un avance significativo del manejo de la enfermedad, que parte del uso extensivo de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (sc), hasta el uso regular de FAME sintéticos dirigidos, esto es, los inhibidores de quinasa Janus (JAK). Recientemente, en algunos pacientes, los inhibidores de JAK han sido asociados a aparición de reacciones adversas^{10,11}. Existe la hipótesis de que una menor selectividad hacia la isoforma JAK-1 conduce a una menor seguridad^{11,12}. Tofacitinib y baricitinib se distinguen de upadacitinib y filgotinib por no presentar selectividad JAK-1^{11,12}.

El objetivo del presente estudio se centra en analizar reacciones adversas relacionadas con el uso de tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib en pacientes con AR, incluyendo la identificación de factores predictivos relacionados con su aparición.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, basado en la revisión del registro de datos médicos en las historias clínicas de pacientes con AR tratados con tofacitinib, baricitinib, upadacitinib o filgotinib, en un hospital universitario de referencia comunitario. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Hospital (Nº Ref: IIBSP-JAG-2023-168). El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki y sus estándares éticos comparables.

Población a estudio

La participación en el estudio fue propuesta a aquellos pacientes adultos (≥ 18 años) en seguimiento por AR, según criterios de diagnóstico ACR-EULAR¹³, en tratamiento con inhibidor de JAK entre septiembre de 2017 y enero de 2024. La reclutación de pacientes se realizó desde el servicio de Reumatología entre enero de 2023 y enero de 2024. Los pacientes incluidos definieron dos grupos de estudio según presencia o no de reacción adversa a inhibidor de JAK que motivase la asistencia al SUH.

Datos recopilados

Se recopilaron datos relacionados con variables sociodemográficas (edad y sexo) y clínicas de los pacientes: tratamiento para la AR [inhibidor de JAK, uso concomitante de FAMEsc, uso concomitante de glucocorticoide (GC), dosis diaria equivalente de prednisona (PDN)], seropositividad para la AR [factor reumatoide (FR), anti-péptido citrulinado cíclico (anti-CCP)], evolución de la AR, factores de riesgo cardiovascular [tabaquismo, obesidad, diabetes mellitus tipo II (DM2), hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, arritmia cardíaca], parámetros analíticos previo inicio al inhibidor de JAK [funciones renal y hepática, recuento de parámetros sanguíneos (hemoglobina, plaquetas, leucocitos, linfocitos, neutrófilos)], vacunación frente al virus varicela-zóster (VVZ).

De los episodios de asistencia al SUH, se recopilaron: fecha del episodio, diagnóstico clínico, antecedentes médicos del paciente, inhibidor de JAK (tofacitinib y baricitinib, no selectividad JAK-1; upadacitinib y filgotinib, selectividad JAK-1), medicación concomitante al uso del inhibidor de JAK (tratamientos para la AR, tratamientos para comorbilidades), pruebas diagnósticas (registro de constantes fisiológicas, analíticas sanguíneas, estudios microbiológicos, pruebas de imagen), actuación respecto al inhibidor de JAK (mantenimiento o suspensión temporal del tratamiento), evolución clínica durante estancia hospitalaria (resolución o no resolución clínica de la reacción adversa).

De los episodios de consultas externas a Reumatología, se recopilaron: analítica sanguínea previo inicio al tratamiento con inhibidor de JAK, fecha de inicio del tratamiento con inhibidor de JAK, otro tratamiento para la AR (uso concomitante de FAMEsc, uso concomitante de GC, dosis diaria equivalente de PDN), evolución clínica posterior al episodio del SUH (resolución o no resolución clínica de la reacción adversa), actuación respecto al inhibidor de JAK (mantenimiento o suspensión definitiva del tratamiento).

Evaluaciones y análisis estadístico

Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes se describieron separadamente por presencia o no de reacción adversa a inhibidor de JAK. Las diferencias se evaluaron mediante el test exacto de Fisher, para las variables categóricas, y el test de Mann-Whitney, para las variables cuantitativas. Las variables categóricas se expresaron mediante la mediana y el rango intercuartílico (RIC). Las variables cuantitativas se presentaron en número absoluto (n) y porcentaje (%).

La variable principal a estudio fue la incidencia acumulada de reacción adversa a inhibidor de JAK que motiva al paciente la asistencia al SUH en el periodo de septiembre de 2017 a enero de 2024. La incidencia acumulada fue atribuida mediante la escala de probabilidad de reacción adversa al fármaco, conocida también como escala de Naranjo¹⁴. Únicamente se atribuyó reacción adversa a aquellas con probabilidades definida, probable o posible. La variable secundaria fue la identificación de factores predictivos de presentar reacción adversa a inhibidor de JAK. Su análisis se realizó mediante regresión logística, incluyendo en el análisis multivariado aquellas variables con valor de $p < 0,1$ en el análisis bivariado.

Un valor de $p < 0,05$ fue considerado estadísticamente significativo. Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software STATA, versión 12.

RESULTADOS

Población a estudio

Un total de 223 pacientes con AR en tratamiento con inhibidor de JAK, fueron incluidos en el estudio. El 28,7% (64/223) de los pacientes presentaron reacción adversa a inhibidor de JAK que motivó la asistencia al SUH. El 5,4% (12/223) precisó de la suspensión del tratamiento con inhibidor de JAK para el manejo de la reacción adversa asociada al fármaco. Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos se resumen en la **tabla 1**.

Tabla 1. Características sociodemográficas y clínicas de la cohorte de pacientes incluida.

Características	Pacientes sin RAM (n=159)	Pacientes con RAM (n=64)	p valor	Total de pacientes (n=223)
Sociodemográficas				
Edad (años), mediana [RIC]	65 [52-71]	71 [60-75]	0,016	66 [53-73]
Sexo (femenino), n (%)	136 (85,5)	58 (90,6)	0,382	194 (87,0)
Clínicas				
<i>Tratamiento de la AR</i>				
Inhibidor de JAK (no selectivo), n (%)	132 (83,0)	61 (95,3)	0,016	193 (86,5)
GC concomitante, n (%)	96 (60,4)	36 (56,3)	0,652	132 (59,2)
PDN (mg/día), mediana [RIC]	5 [0-5]	5 [0-5]	0,753	5 [0-5]
FAMEsc concomitante, n (%)	42 (26,4)	17 (26,6)	1,000	59 (26,5)
MTX	24 (15,1)	6 (9,4)	0,288	30 (13,5)
Otros FAMEsc	20 (12,6)	11 (17,2)	0,395	31 (13,9)
<i>Seropositividad para la AR, n (%)</i>				
FR	96 (60,8)	39 (60,9)	1,000	135 (60,5)
Anti-CCP	120 (75,5)	41 (64,1)	0,099	161 (72,2)
Evolución de la AR (años), mediana [RIC]	14 [6-25]	17 [7,5-20]	0,708	14 [6-21]
<i>FRCV, n (%)</i>				
Tabaquismo	26 (16,4)	13 (20,3)	0,559	39 (17,5)
Obesidad	33 (20,8)	20 (31,3)	0,117	53 (23,8)
DM2	13 (8,2)	13 (20,3)	0,019	26 (11,7)
Hipercolesterolemia	101 (63,5)	28 (43,8)	0,012	129 (57,8)
Hipertrigliceridemia	38 (23,9)	10 (15,6)	0,274	48 (19,7)
<i>Enfermedad CV</i>				
Hipertensión arterial	81 (50,9)	26 (40,6)	0,184	107 (48,0)
Insuficiencia cardíaca	7 (4,4)	2 (3,1)	1,000	9 (4,0)
Arritmia cardíaca	15 (9,4)	5 (7,8)	0,801	20 (9,0)
<i>Parámetros previo inicio al inhibidor de JAK</i>				
<i>Función renal y hepática, mediana [RIC]</i>				
FGe (mL/min)	55,2 [42,8-67,9]	48,4 [40,5-77,2]	0,528	51,9 [41,1-68,4]
AST (U/L)	19 [16-25]	16 [16-20]	0,013	19 [16-24]
ALT (U/L)	17 [14-24]	15 [12-19]	0,030	16 [13-23]
<i>Parámetros sanguíneos, mediana [RIC]</i>				
Hb (g/L)	130 [120-140]	129 [123-139]	0,667	129 [121-140]
Plaquetas (x10 ⁹ /L)	271 [219-329]	268 [234-327]	0,994	268 [228-327]
Leucocitos (x10 ⁹ /L)	7,3 [5,9-9,2]	7,6 [7,1-10,3]	0,111	7,5 [6,1-9,4]
Linfocitos (x10 ⁹ /L)	1,9 [1,4-2,5]	2,0 [1,6-3,5]	0,075	1,9 [1,5-2,6]
Neutrófilos (x10 ⁹ /L)	4,6 [3,3-5,9]	5,0 [3,2-7,0]	0,460	4,7 [3,2-6,1]
Vacunación frente a VVZ, n (%)	138 (86,8)	59 (92,2)	0,357	197 (88,3)

RAM reacción adversa al medicamento, RIC rango intercuartílico [P25-P75], AR artritis reumatoide, JAK quinasa Janus, GC glucocorticoide, PDN prednisona, FAMEsc fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional, MTX metotrexato, FR factor reumatoide, anti-CCP anti-péptido citrulinado cíclico, FRCV factores de riesgo cardiovascular, DM2 diabetes mellitus tipo II, CV cardiovascular, FGe filtrado glomerular estimado, AST aspartato transaminasa, ALT alanina aminotransferasa, Hb hemoglobina, VVZ virus varicela-zóster.

Las diferencias entre los grupos se evaluaron mediante el test exacto de Fisher o el test de Mann-Whitney.

Incidenias acumuladas de reacciones adversas a inhibidor de JAK

En la **tabla 2** se presentan las incidencias acumuladas de las reacciones adversas a inhibidor de JAK para el periodo de estudio, basadas en la escala de Naranjo¹⁴. Las infecciones y los trastornos gastrointestinales describen los mayores porcentajes de incidencia acumulada calculada. La infección reportada con mayor incidencia acumulada fue infección de tracto respiratorio superior (4,5%), seguida de celulitis (3,1%), infección de tracto urinario (2,7%), herpes zóster (1,8%). Respecto a los trastornos gastrointestinales, de mayor a menor incidencia acumulada, se hallaron: dolor abdominal (4,0%), diarrea (3,6%), náuseas y vómitos (3,6%), perforación gastrointestinal (1,3%), diverticulitis (0,9%). Con incidencias acumuladas inferiores, todas ellas del 0,5%, se identificaron: cefalea, parestesias, erupción cutánea, neutropenia severa, insomnio, disnea, crisis hipertensiva.

Tabla 2. Incidencias acumuladas de reacciones adversas a inhibidor de JAK, según Naranjo¹⁴.

Parámetros	Reacciones adversas a inhibidor de JAK			
	Definida	Probable	Posible	Incidencia acumulada (%)
Infección				
Tracto respiratorio superior	0	2	8	4,5
Celulitis	0	4	3	3,1
Tracto urinario	0	3	3	2,7
Herpes zóster	0	3	1	1,8
Trastorno gastrointestinal				
Dolor abdominal	0	8	1	4,0
Diarrea	0	7	1	3,6
Náuseas y vómitos	0	6	2	3,6
Perforación gastrointestinal	0	2	1	1,3
Diverticulitis	0	2	0	0,9
Trastorno del sistema nervioso				
Cefalea	0	1	0	0,5
Parestesias	0	1	0	0,5
Trastorno cutáneo				
Erupción cutánea	0	1	0	0,5
Trastorno sanguíneo				
Neutropenia severa	0	1	0	0,5
Trastorno del sueño				
Insomnio	0	0	1	0,5
Trastorno respiratorio				
Disnea	0	1	0	0,5
Trastorno vascular				
Crisis hipertensiva	0	0	1	0,5
Total	0	42	22	

JAK quinasa Janus.

Incidencia acumulada calculada para el periodo de septiembre de 2017 a enero de 2024.

Factores predictivos de presentar reacción adversa a inhibidor de JAK

Los resultados principales del análisis de regresión logística se muestran en la **tabla 3**. Una mayor edad se identificó como potencial factor predictivo de riesgo para presentar reacción adversa a inhibidor de JAK [odds ratio (OR): 1,03; intervalo de confianza (IC) del 95%: 1,01-1,06; $p=0,017$]. Así mismo lo fueron el tratamiento con inhibidor de JAK no selectivo (OR: 4,16; IC 95%: 1,21-14,24; $p=0,023$), la DM2 (OR: 2,86; IC 95%: 1,25-6,58; $p=0,013$) y la obesidad (OR: 1,74; IC 95%: 0,90-3,33; $p=0,098$). Mediante el análisis multivariado se constataron como factores predictivos de riesgo: una mayor edad, con un OR ajustado (ORaj) de 1,03 (IC 95%: 1,00-1,05; $p=0,036$), y el tratamiento con inhibidor de JAK no selectivo, con un ORaj de 4,03 (IC 95%: 1,15-14,10; $p=0,029$). No se identificaron como factores predictivos, ni de riesgo ni de protección: la DM2, la obesidad, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la hipertrigliceridemia, el tabaquismo, la insuficiencia cardíaca, la arritmia cardíaca, el sexo femenino, los años de evolución de la AR, la seropositividad para la AR (FR y/o anti-CCP), el uso de FAMEsc concomitante, el uso de GC concomitante.

Tabla 3. Análisis de regresión logística para factores predictivos de reacción adversa a inhibidor de JAK.

Variables	Análisis bivariado		Análisis multivariado	
	OR [IC 95%]	p valor	ORaj [IC 95%]	p valor
DM2 (presencia)	2,86 [1,25-6,58]	0,013	1,88 [0,76-4,66]	0,174
Edad (años)	1,03 [1,01-1,06]	0,017	1,03 [1,00-1,05]	0,036
Inhibidor de JAK (no selectivo)	4,16 [1,21-14,24]	0,023	4,03 [1,15-14,10]	0,029
Obesidad (presencia)	1,74 [0,90-3,33]	0,098	1,57 [0,77-3,21]	0,218
Hipertensión arterial (presencia)	0,66 [0,37-1,19]	0,164		
Vacunación frente a VVZ (presencia)	1,80 [0,65-4,99]	0,262		
Hipercolesterolemia (presencia)	0,45 [0,25-1,83]	0,268		
Hipertrigliceridemia (presencia)	0,61 [0,28-1,31]	0,202		
Sexo (femenino)	1,63 [0,63-4,23]	0,310		
Seropositividad para la AR (FR y/o anti-CCP)	0,86 [0,61-1,21]	0,383		
Tabaquismo (hábito)	1,30 [0,62-2,73]	0,482		
GC concomitante (uso)	0,84 [0,47-1,52]	0,571		
Insuficiencia cardíaca (presencia)	0,70 [0,14-3,47]	0,663		
Arritmia cardíaca (presencia)	0,81 [0,28-2,34]	0,702		
Evolución de la AR (años)	1,00 [0,97-1,03]	0,952		
FAMEsc concomitante (uso)	1,01 [0,52-1,94]	0,982		

OR odds ratio, IC intervalo de confianza, ORaj odds ratio ajustado, DM2 diabetes mellitus tipo II, JAK quinasa Janus, VVZ virus varicela-zóster, AR artritis reumatoide, FR factor reumatoide, anti-CCP anti-péptido citrulinado cíclico, GC glucocorticoide, FAMEsc fármaco antirreumático modificador de la enfermedad sintético convencional.

Todas las variables estadísticamente significativas ($p < 0,05$) o al borde de la significancia ($p < 0,1$ y $> 0,05$) en el análisis bivariado fueron incluidas en el análisis multivariado.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio analizó reacciones adversas relacionadas con el uso de tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib en pacientes con AR, incluyendo la identificación de factores predictivos relacionados con su aparición. Es imprescindible conocer el perfil integral de seguridad de los inhibidores de JAK, así como de sus especificidades, debido al informe de varias reacciones adversas que han ido observándose post-comercialización. En base a la literatura disponible revisada, este supone el primer registro de seguridad de los inhibidores de JAK desarrollado en práctica clínica habitual a través de la asistencia de los pacientes a los SUH, considerados un buen observatorio del sistema de salud.

De acuerdo a los resultados obtenidos, las infecciones se sitúan entre las reacciones adversas a inhibidor de JAK con mayor incidencia, tal lo esperado según datos de ensayos clínicos^{15,16}. De mayor a menor incidencia, en nuestro estudio, se identificaron infecciones de tracto respiratorio superior, celulitis, de tracto urinario y herpes zóster. La infección respiratoria de tracto superior ha sido descrita como la más común entre los inhibidores de JAK, siendo catalogada como "muy común" ($\geq 1/10$) entre las terapias dirigidas para la AR¹¹. Se considera que el patrón de infección está relacionado con el perfil de selectividad de inhibición del fármaco¹¹, pudiendo incluir otras infecciones comunes como las de tracto urinario, celulitis y herpes zóster¹⁷. Se ha asociado un mayor riesgo de infección por herpes zóster al tratamiento con tofacitinib y baricitinib¹⁸; su incidencia puede reducirse con la vacunación frente al virus varicela-zóster, previo inicio al tratamiento con inhibidor de JAK¹¹.

Junto a las infecciones, los trastornos gastrointestinales representan las reacciones adversas con mayor incidencia en nuestro estudio, describiéndose dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, perforación gastrointestinal y diverticulitis. Baricitinib, inhibidor de JAK-1 y JAK-2, ha recibido alertas por riesgo de diverticulitis y perforación gastrointestinal¹⁹. JAK-1 y JAK-2 señalizan a través de la interleuquina (IL)-6, el receptor de la cual se ha relacionado de forma destacada con la homeostasis intestinal^{20,21}. Por ende, una mayor selectividad hacia JAK-1 sugiere un menor riesgo de padecer trastornos gastrointestinales¹¹.

En términos de selectividad de inhibición JAK-1, Traves *et al.*, integraron la farmacocinética clínica e in vitro para distinguir la selectividad de inhibición de tofacitinib, baricitinib, upadacitinib y filgotinib, concluyendo que las diferencias en selectividad hacia JAK-1 pueden explicar las discrepancias observadas en cuanto a reacciones adversas entre inhibidores de JAK²². En relación, nuestros resultados sugieren el tratamiento con inhibidor de JAK no selectivo como factor predictivo de riesgo a presentar reacción adversa (OR: 4,03; IC 95%: 1,15-14,10; $p=0,029$).

Una mayor edad, representa el otro factor predictivo de riesgo identificado en nuestro estudio (OR: 1,03; IC 95%: 1,00-1,05; $p=0,036$). Una edad de ≥ 65 años se ha relacionado con un mayor riesgo de discontinuación del tratamiento con inhibidor de JAK por motivo de eventos adversos²³, siendo asociados eventos cardiovasculares y neoplasias al tratamiento con tofacitinib en un estudio (*ORAL Surveillance*) realizado en subpoblaciones con factores de riesgo cardiovascular y comparándose con inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)²⁴. En consecuencia, y siguiendo las recomendaciones de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)²⁵ y la EULAR⁷, especial precaución debe considerarse en la prescripción del inhibidor de JAK a pacientes de ≥ 65 años de edad.

Respecto al sexo, se ha sugerido su no influencia en la seguridad del tratamiento^{23,26}. Según nuestros hallazgos, ser mujer no está asociado con el desarrollo de reacción adversa a inhibidor de JAK.

Respecto al uso concomitante de GC, dosis de PDN $>7,5$ mg/día en pacientes tratados con tofacitinib, han sido relacionadas con un mayor riesgo de infección grave²⁷. Bajas dosis de GC ($<7,5$ mg/día de PDN) en cortos periodos de tiempo, son recomendadas tanto por las guías EULAR⁷ como ACR⁸, observándose un beneficio clínico en pacientes de >65 años²⁸. El 59,2% de los pacientes de nuestro estudio seguían tratamiento con GC a una dosis de PDN de 5 [0-5] mg/día. De acuerdo a lo anteriormente descrito, no se asoció el uso de GC a bajas dosis ($<7,5$ mg/día) con el desarrollo de reacción adversa a inhibidor de JAK.

En cuanto al uso concomitante de FAMEsc, la EULAR recomienda reducir la dosis de estos para transmitir el beneficio adicional de la combinación frente a la monoterapia y, al mismo tiempo, mitigar el riesgo de eventos adversos⁷. En esta línea, el uso de FAMEsc no se asoció a factor de riesgo de reacción adversa a inhibidor de JAK, según literatura reciente^{23,29} y los resultados de nuestro estudio, donde el 26,5% de los pacientes mantenían tratamiento con FAMEsc, de los cuales, el 13,5% con metotrexato.

Acercas de la seropositividad para la AR (FR o anti-CCP), la evidencia sostiene que esta no muestra influencia sobre la seguridad del tratamiento con inhibidor de JAK^{23,26,30}. De forma similar, tampoco lo muestra la evolución de la enfermedad^{23,26,29}. Ni la seropositividad ni la evolución de la AR se identificaron como factores predictivos de reacción adversa a inhibidor de JAK en nuestro estudio.

Por lo que se refiere a factores de riesgo cardiovascular (FRCV), nuestro estudio no los identificó como factor de riesgo para las reacciones adversas descritas. Cabe remarcar que, a pesar de ello, los inhibidores de JAK se han asociado a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en pacientes con FRCV²⁴. Los datos de nuestro estudio sugieren que, tal como

recomienda la EMA²⁵ y la EULAR⁷, una especial precaución se ha llevado a cabo en la prescripción del fármaco para este grupo de pacientes.

Existen limitaciones del presente estudio. En primer lugar, el tamaño de la población y el hecho de realizarse únicamente en un único centro, los cuales deben tenerse presentes en la extrapolación de los resultados obtenidos. En segundo lugar, se trata de un estudio observacional retrospectivo, por lo que los hallazgos deben considerarse como generadores de hipótesis. No obstante, los resultados obtenidos se alinean con la evidencia previamente publicada.

La principal fortaleza del estudio recae en la originalidad y la adecuación de analizar la seguridad de los inhibidores de JAK a través de la asistencia del paciente al SUH, siendo este, un buen observatorio de reacciones adversas clínicamente relevantes, fácilmente accesible y disponible.

En conclusión, el 28,7% de pacientes con inhibidor de JAK consultó al SUH por motivo de reacción adversa relacionada con estos fármacos. Las infecciones (tracto respiratorio superior, celulitis, tracto urinario, herpes zóster) y los trastornos gastrointestinales (dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos, perforación gastrointestinal, diverticulitis) representan las reacciones adversas a inhibidor de JAK que presentan mayor incidencia, siendo factores de riesgo para su aparición el tratamiento con inhibidor de JAK no selectivo y una mayor edad. Estos hallazgos, que derivan de la práctica clínica habitual, pueden complementar significativamente la evidencia actualmente disponible sobre la seguridad de los inhibidores de JAK, mejorando la detección y el manejo terapéutico de las reacciones adversas relacionadas con estos fármacos, y optimizando así la toma de decisiones y la prevención de reconsultas.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Patel P, Zed PJ. Drug-related visits to the emergency department: how big is the problem?. *Pharmacotherapy*. 2002;**22**:915–23.
<https://doi.org/10.1592/phco.22.11.915.33630>
- 2 Ruiz-Ramos J, GRUPO REDFASTER-SEFH. Drug-related problems as reason for emergency department visit: 3 years of the FARM-URG registry. *Int J Pharm Pract* 2023;**31**:417–22.
<https://doi.org/10.1093/ijpp/riad022>
- 3 Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, Luque FM, Sierra F, Martinez-Olmos J, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;**62**:387–93. <https://doi.org/10.1007/s00228-006-0116-0>
- 4 Tomás Vecina S, Chanovas Borràs M, Roqueta F, Alcaraz J, Toranzo T. EVADUR: eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. *Emergencias*. 2010;**22**:415-28.
- 5 Aletaha D, Smolen JS. Diagnosis and management of rheumatoid arthritis: A review. *JAMA*. 2018;**320**:1360–72. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- 6 McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;**365**:2205–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
- 7 Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023;**82**:3–18. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>
- 8 Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021;**73**:924–39. <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
- 9 Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. Rheumatoid arthritis. *Lancet* 2016;**388**:2023–38.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)

- 10 Olivera PA, Lasa JS, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Safety of Janus Kinase Inhibitors in Patients With Inflammatory Bowel Diseases or Other Immune-mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020;**158**:1554–73.e12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.01.001>
- 11 Clarke B, Yates M, Adas M, Bechman K, Galloway J. The safety of JAK-1 inhibitors. *Rheumatology* (Oxford). 2021;**60**:ii24–30. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa895>
- 12 Bonelli M, Kerschbaumer A, Kastrati K, Ghoreschi K, Gadina M, Heinz LX, et al. Selectivity, efficacy and safety of JAKinibs: new evidence for a still evolving story. *Ann Rheum Dis*. 2023;ard-2023–223850. <https://doi.org/10.1136/ard-2023-223850>
- 13 Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2010;**69**:1580–8. <https://doi.org/10.1002/art.27584>
- 14 Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;**30**:239–45. <https://doi.org/10.1038/clpt.1981.154>
- 15 Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2017;**13**:234–43. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2017.23>
- 16 Harigai M. Growing evidence of the safety of JAK inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* (Oxford). 2019;**58**:i34–i42. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key287>
- 17 Adas MA, Alvey E, Cook E, Dey M, Galloway JB, Bechman K. The infection risks of JAK inhibition. *Expert Rev Clin Immunol*. 2022;**18**:253–61. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2022.2014323>

- 18 Xu Q, He L, Yin Y. Risk of herpes zoster associated with JAK inhibitors in immune-mediated inflammatory diseases: a systematic review and network meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;**14**:1241954. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1241954>
- 19 Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (UK). Baricitinib (Olumiant): increased risk of diverticulitis, particularly in patients with risk factors. Drug Safety Update 2020; 14 (consultado el 16-12-2023). Disponible en: <https://www.gov.uk/drug-safety-update/baricitinib-olumiant-increased-risk-of-diverticulitis-particularly-in-patients-with-risk-factors>
- 20 Guo Y, Wang B, Wang T, Gao L, Yang ZJ, Wang FF, et al. Biological characteristics of IL-6 and related intestinal diseases. *Int J Biol Sci.* 2021;**17**:204–19. <https://doi.org/10.7150/ijbs.51362>
- 21 Choy EH. Clinical significance of Janus Kinase inhibitor selectivity. *Rheumatology (Oxford).* 2019;**58**:953–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key339>
- 22 Traves PG, Murray B, Campigotto F, Galien R, Meng A, Di Paolo JA. JAK selectivity and the implications for clinical inhibition of pharmacodynamic cytokine signalling by filgotinib, upadacitinib, tofacitinib and baricitinib. *Ann Rheum Dis.* 2021;**80**:865–75. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219012>
- 23 Martinez-Molina C, Gich I, Diaz-Torné C, Park HS, Feliu A, Vidal S, et al. Patient-related factors influencing the effectiveness and safety of Janus Kinase inhibitors in rheumatoid arthritis: a real-world study. *Sci Rep.* 2024;**14**:172. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-50379-8>
- 24 Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, Wang C, Nagy E, Modesto I, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Ann Rheum Dis.* 2023;**82**:901–10. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223715>

- 25 European Medicines Agency (EMA). EMA confirms measures to minimise risk of serious side effects with Janus kinase inhibitors for chronic inflammatory disorders. EMA 2023; EMA/142279/2023 (consultado el 31-12-2023). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/janus-kinase-inhibitors-jaki>
- 26 Pombo-Suarez M, Sanchez-Piedra C, Gómez-Reino J, Lauper K, Mongin D, Iannone F, et al. After JAK inhibitor failure: to cycle or to switch, that is the question – data from the JAK-pot collaboration of registries. *Ann Rheum Dis.* 2023;**82**:175–81. <https://doi.org/10.1136/ard-2022-222835>
- 27 Cohen S, Radominski SC, Gomez-Reino JJ, Wang L, Krishnaswami S, Wood SP, et al. Analysis of infections and all-cause mortality in phase II, phase III, and long-term extension studies of tofacitinib in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;**66**:2924–37. <https://doi.org/10.1002/art.38779>
- 28 Boers M, Hartman L, Opris-Belinski D, Bos R, Kok MR, Da Silva JA, et al. Low dose, add-on prednisolone in patients with rheumatoid arthritis aged 65+: the pragmatic randomised, double-blind placebo-controlled GLORIA trial. *Ann Rheum Dis.* 2022;**81**:925–36. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-221957>
- 29 Ebina K, Hirano T, Maeda Y, Yamamoto W, Hashimoto M, Murata K, et al. Factors affecting drug retention of Janus kinase inhibitors in patients with rheumatoid arthritis: the ANSWER cohort study. *Sci Rep.* 2022;**12**:134. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-04075-0>
- 30 Bird P, Hall S, Nash P, Connell CA, Kwok K, Witcombe D, et al. Treatment outcomes in patients with seropositive versus seronegative rheumatoid arthritis in Phase III randomised clinical trials of tofacitinib. *RMD Open.* 2019;**5**:e000742. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000742>