

# Eficacia y seguridad de los inhibidores de la quinasa janus en la enfermedad pulmonar intersticial difusa en artritis reumatoide.

## Revisión sistemática.

**O. Compán Fernández<sup>1</sup>**, M. Ibáñez Martínez<sup>1</sup>, O. Martinez González<sup>1</sup>, C. Chacón Vélez<sup>1</sup>, R. López Pérez<sup>2</sup>, B. Felices Lopez<sup>3</sup>, B. Miguel Ibáñez<sup>1</sup>, L. Blanco Ramis<sup>1</sup>, A. Turrión Nieves<sup>1</sup>, M. Martín Martínez<sup>1</sup>, C. Hidalgo Calleja<sup>1</sup>, CA. Montilla Morales<sup>1</sup>, S. Gómez Castro<sup>1</sup>.  
Servicio de Reumatología, Hospital Universitario de Salamanca<sup>1</sup>. Instituto de Investigación biomédica (IBSAL) <sup>2</sup>, Hospital Universitario de Salamanca<sup>2</sup>. Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de Salamanca<sup>3</sup>

### Introducción

La enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) es una complicación extraarticular grave relativamente frecuente en la artritis reumatoide (AR). A pesar de que se han producido grandes avances, no tenemos una fuerte evidencia de la eficacia de los distintos fármacos en el tratamiento de esta complicación, siendo esta aún más escasa respecto a los inhibidores de la quinasa janus (JAKi).

### Objetivos

Evaluar sistemáticamente la evidencia publicada en la literatura sobre la eficacia y seguridad de los JAKi, en el tratamiento de la EPID asociada a AR.

### Métodos

Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos Pubmed, Cochrane Library, Embase y Scopus entre el 01/01/2019 hasta el 01/07/24, acorde al Manual Cochrane y las pautas PRISMA. Se utilizó una combinación de los términos y sus sinónimos “inhibidores de la quinasa janus”, “enfermedad pulmonar intersticial” y “artritis reumatoide”. Participaron dos revisores independientes, utilizando un tercero si no había acuerdo.

### Resultado

De un total de 387 referencias obtenidas en la búsqueda inicial finalmente se incluyeron un total de 10 estudios originales, 8 retrospectivos y 2 prospectivos, incluyendo 4 comunicaciones. No se encontraron ensayos aleatorizados, metaanálisis ni revisiones sistemáticas. En la tabla 1 y 2 se muestran las características de los estudios incluidos, datos demográficos y características clínicas de los pacientes. El rango de edad media de los pacientes osciló desde los 59 a los 74 años, con un porcentaje de mujeres variable, generalmente próximo al 60%. El rango de seguimiento fue desde los 6 hasta los 36 meses. El tiempo de evolución de la AR en los pacientes incluidos varió entre los 7-16 años, con positividad para factor reumatoide (FR) y anticuerpo antipéptido citrulinado (ACPA) superior al 80% en la mayoría de los casos. Los patrones de EPID informados son muy variables, siendo el primero en frecuencia la neumonía intersticial usual (NIU) en la mayoría de los estudios (hasta 58%), seguido de la neumonía intersticial no específica (NINE). Los JAKi empleados con mayor frecuencia fueron Tofacitinib y barititinib pautándose en monoterapia en más de la mitad de los pacientes (60-100%). Los métodos de valoración de la EPID fueron muy variables, se incluyen pruebas funcionales respiratorias (PFR) y la tomografía axial computerizada de alta resolución (TACAR). Se logró una mejoría o estabilización de las imágenes de TACAR en más del 80% de los pacientes. Respecto a las PFR se logró la estabilización en más del 70% de los pacientes, objetivando empeoramiento en la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) en 1 único estudio. Solo se informaron 2 casos de exacerbación aguda de EPID en un estudio, con 1 éxitus; el resto de eventos adversos (EA) son comparables con lo esperado con el perfil de seguridad de los JAKi, si bien se informa de una mayor incidencia de dichos EA en pacientes con AR-EPID frente a aquellos con AR sin EPID.

### CONCLUSIONES

- Los inhibidores JAK podrían ser una estrategia de tratamiento útil en el mantenimiento de la estabilidad en la EPID asociada a AR, incluso la mejoría.
- La baja prevalencia de EPID de novo durante el tratamiento con JAKi sugiere que quizá deberíamos replantearnos el algoritmo de tratamiento en artritis reumatoide, más aún en pacientes jóvenes, sin contraindicaciones y con riesgo de desarrollo de EPID.
- Son necesarios estudios prospectivos, aleatorizados y controlados para confirmar esta hipótesis.

Tabla 1: Datos demográficos y características clínicas de los pacientes

Autor, año	Mujeres N (%)	Edad (rango)	AP de tabaquismo (%)	Tiempo evolución AR	FR+/ACPA+ (%)	Patrón de EPID, N(%)	JAKi utilizado y dosis	Combinación de JAKi con FAMEsc	Uso de GC	Uso previo FAMEb o JAKi, N (%)
Tsuji, A., 2024	14 (66,7% grupo)	74	ABT3 1,1%; JAKi 30,8%	6 años ABT; 16 años JAKi	ABT 85,7%/85,1%; JAKi 100%/100%	ABT NIU, N=3 (14,3%) y NINE 18(85,7%); JAKi NIU n=4 (15,4%) y NINE n= 17 (80,9%)	No especifica	ND	ND	ABT n= 13 (28,9%); JAKi n=21 (80,8%)
Tardella, M., 2022	51 (69,3%)	59,5 ±7,77	ND	7,44 ±3,25 años (7,55ABT; 7,33 JAKi)	ABT 63,6%/52,3%; JAKi 61,3%/51,6%	ND	TOF 5mg/ 12h o BAR 4mg/día	JAKi 100% monoterapia; ABT 100% concomitante FAMEsc	GC medio inicio ABT 3,7; JAKi 3,3	ABT 16 (36,4%); JAKi 11 (35,5%)
Valero Jaime, J. A., 2022	4 (24%)	71 (63- 68)	49%	10 años	100%/100%	NIU 7 (41%), pNIU2(12%), NINE3(18%), NO 1 (6%), PND 4	BAR: 4mg n=12(70%); 2mg n=2 (30%)	ND	ND	Previo ABT 14 (82%)
Serrano-Combarro, A., 2023	37 (64,9%)	66 ± 10	63%	ND	98%98%	NIU 30(55%)	BAR	Monoterapia 67%	ND	47(82%); ABT, (32,5%); TOCI (14, 25%); RTX(10,18%); 2ª línea 100%
Tanaka, A., 2023	45 (60%)	59,3	ND	7,7 años	83,5%/82,9%	ND	ND	ND	ND	ND
Kalyoncu, U., 2022	57,4% AREPID; 82,2%AR sin EPID	64 (57-69) AR- EPID; 56 (46-64) AR sin EPID	44,7% AR- EPID; 43,6% AR sin EPID	128 meses AR-EPID, 110 meses sin EPID	AR-EPID 78,3%/65,2%; AR sin EPID 68,8%/61,6%	AR-EPID; 36,3% NIU, 54,3% NINE, 9,15% no especificado	ND	ND	AR-EPID 37(78,7%); control 288 (74,74%)	16(34%)
Mochizuki T., 2023	ABT 18 (94,7%); JAKi 10 (90,9%)	ABT 75,6 ±7,7 Vs JAKi 73,0 ±7,7	ABT 1 (5,3%); JAKi 2 (18,2%)	ABT 15,3 ± 8,8 Vs JAKi 15,6 ± 8,9	100% ABT 89,5%; JAKi90,9%	NIU) ABT 2(4,2%); JAKi 2 (5,6%) NIU)ABT) ABT 9 (18,8%); JAKi 6 (16,7%). Indeterminado)ABT 3(6,3%);JAKi 1 (2,9%)	ND	ND	ABT 6 (31,6%); JAKi 4 (36,4%)	ABT 8 (42,1%); JAKi 9 (81,8%)
Venerito, V. , 2023	20 (46,52%)	68,87(61,46 – 75,78)	ND	12,66 ±7,61	88,37% 81,40%	NIU 25 (58%); NINE 5 (11%); NIL 2(4%); Enfisema- fibrosis 1(2%) Indeterminado 10 (23%)	BAR28(65%) TOF 9 (20%); FILGO y UPA 3 (7%)	16 (38,10%) combinado con MTX	Uso de GC 26 (60,47%)	TNF1 19 (44%) RTX12 (28%), ABT 16 (38%), TOCI 13(60%)
Bejarano, M. V., 2019	9 (60%)	64,4 ±10,92	ND	9 (4-40)	ND	ND	TOF 10mg/d	7 (47%) monoterapia; 8 (53%) combinado FAMEsc. N=2 (13%) MTX	ND	5 (33%)
Wang, S., 2023	39 (50%)	ND	TOF+IGU: 4 (16,7%), otros dos grupos 5 (19,2%)	TOF+IGU 15,149,6; IGU+FAMEsc 14,5±12,5; FAMEsc14,2±11,4	TOF+IGU 83,3/87,5%; IGU+FAMEsc 80,8%; FAMEsc 85,7/82,1%	ND	TOF 5mg/2 veces al día (=IGU 25mg/2 día)	ND	Permitido ≤15 mg diario de prednisona	ND

Factor reumatoide; ACPA= anticuerpo antipéptido citrulinado; EPID= enfermedad pulmonar intersticial difusa; JAKi= inhibidor de la janus quinasa; FAMEsc= fármacos modificador de la enfermedad sintético convencional; GC= glucocorticoide; FAMEb= fármaco modificador de la enfermedad biológico; ABT=Abatacept; BAR= baricitinib; DLCO= índice de actividad de difusión de monóxido de carbono; FVC= capacidad vital forzada; DLCO= capacidad de difusión de monóxido de carbono; KL-6= Krebs von den lungen- 6; SP-D= proteína del surfactante D; FAMEb= fármaco modificador de la enfermedad biológico; TC= TAC de tórax; FEV1= flujo espiratorio forzado del primer segundo; pretto= valor previo al tratamiento; postto= valor posterior al tratamiento; ND= no disponible; NINE= neumonía intersticial no específica; NO= neumonía organizada; PND= patrón no disponible; NIL= neumonía intersticial linfocita; FILGO= filgotinib; UPA= upadacitinib; TNF= fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral; TOF= tofacitinib; IGU= iguratimod. Tabla de creación original. Derechos reservados.

Tabla 2: Características de los estudios incluidos

Autor, año	Tipo de estudio/ Seguimiento/ N total	Resultados PFR	Resultados TACAR	Resultado global	Resultados seguridad	Conclusiones
Tsuji, A., 2024	Estudio retrospectivo casos y controles 1 centro. 24meses. (2015-2020) N=21 por grupo	ND	Mejoría significativa de la puntuación de vidrio esmerilado en tto con JAKi (p=0.03), no en Fibrosis ni en los dos parámetros con ABT	MEJORÍA	ABT y JAKi N=7. No exacerbaciones de EPID.	JAKi es tan seguro y eficaz como ABT. No hay diferencias en persistencia (p= 0,256), complicaciones pulmonares (p= 0,665) ni los motivos de interrupción
Tardella, M., 2022	Estudio retrospectivo 1 centro. 18 meses. N= 75 totales. 31JAKi; 44ABA	FVC: ABT pretto 82,29 ± 4,86; postto 81,24 ± 11,92; JAKi pretto 81,18±5,07; postto 79,59 9± 14,02. DLCO ABT: Pretto: 58,69 ± 8,2; postto: 61,26 ± 11,23. JAKi pretto 59,72 ± 8,56; postto 62,75 ± 11,84	Sin cambios estadísticamente significativos en fibrosis en TACAR. JAKi o ABA mostró estabilidad o mejoría de la EPI-AR en el 83,9% y el 88,6% de los pacientes	ESTABILIZACIÓN/ MEJORÍA	ND	JAKi o ABA se relacionaron con la estabilidad o mejoría de la EPI-AR en el 83,9% y 88,6%. La duración de la AR es la única variable asociada con el empeoramiento de la EPI-AR en los tratados con JAKi.
Valero Jaime, J. A., 2022	Estudio retrospectivo 1 centro. 34 meses, hasta 2020. N=17	FVC: pretto 90% (80,5-111); postto 94% (87-107); DLCO pretto 69% (57-83,5); postto 63% (51-8)	10 pacientes TACAR disponible. N= 9 estable (53%); mejoría 1 (9%)	ESTABILIZACIÓN/ MEJORÍA	ND	Buena persistencia de BAR (10, 59%), la causa más frecuente de suspensión fue fallo 2°. Es seguro y mantuvo estable la función pulmonar
Serrano-Combarro, A., 2023	Estudio retrospectivo 1 multicéntrico. Seguimiento 37 meses. N=57 total(42 BAR)	FVC pretto 87 ±22m DLCO pretto 71 ± 21. Estabilización en los primeros 12 meses.	TACAR disponibles mejoraría/estabilizaron el 82%	ESTABILIZACIÓN/ MEJORÍA	N= 1 neumonitis por hipersensibilidad. No exacerbaciones agudas de EPID	JAKi, especialmente BAR puede ser útil y seguro para controlar la enfermedad pulmonar y articular en AR-EPi
Tanaka, A., 2023	Estudio retrospectivo 1 centro. 2,8 años (2014- 2022). N= 79	ND	Aumento en puntuación TC opacidades reticulares en 9(50%) en FAMEb Vs 3(16%) JAKi (p=0,04). **aumento KL6 SPD FAMEb Vs descenso con JAKi	ESTABILIZACIÓN	ND	Empeoramiento en TACAR, particularmente opacidades reticulares, menor en el periodo con JAKi (3, 16%) Vs FAMEb (9, 50%). JAKi no empeoró la EPID, más bien podría estabilizarla.
Kalyoncu, U., 2022	Estudio prospectivo multicéntrico. 12 meses. N= 47 AR-EPi 387 AR sin EPi	AR- EPi: Aumento FEV1 y FVC estadísticamente significativo de FEV1 pre y postto: 82,11 y 82,44; FVC pre y postto: FVC% 79,8 y 82,8. Empeoramiento FVC<=5% en 2 (11,1%). *Estabilización global por no mejoría clínica significativa (disnea en 44,6% pacientes	ND	ESTABILIZACIÓN	Infecciones 6,3/100 pacientes año AR-EPi. 2,4/100 pacientes año AR sin EPi. Infecciones causa de discontinuación en grupo AR-EPi el 25%; en AR sin EPi 6,6%.	Aumento estadísticamente significativo tanto de FEV1 como FVC en el grupo con EPi-AR sin embargo no considerado clínicamente significativo.
Mochizuki T., 2023	Estudio retrospectivo 1 centro. 1 año entre 2017 y 2020 N=84 Subgrupo AR-EPi ABT 19. JAKi 11	ND	Deterioro de la EPI definido por TACAR ABT 2 (10,5%)Vs JAKi 2 (18,2%) p= 0,611).	ESTABILIZACIÓN	ND	No se observó ninguna diferencia significativa en el deterioro de la EPI ya conocida entre los grupos ABT y JAKi (p = 0,611)
Venerito, V. , 2023	Estudio retrospectivo multicéntrico. 19,1 meses (2018- 2022). N= 43	FVC: estable 22/28 (78,57%); mejoría 3/28 (10,71%) empeoramiento 3/28 (10,71%); No significativo. DLCO estable 18/25 (72%) mejoría 2/25 (8%) empeoramiento 5/25 (20%). Disminución ligera de DLCO si significativa.	Estabilidad 37/43 (86,05%), empeoramiento 4/43 (9,30%) y mejoría 2 (4,65%).	ESTABILIZACIÓN	Eventos adversos con BAR: 1(4,76%) infección urinaria grave, y 2 (9,52%) exacerbaciones graves de EPI, 1 de ellos éxitus.	JAKi pueden estabilizar más de 2/3 de los pacientes (cerca 80%) en DLCO como FVC. En TACAR establecido o mejoría en 90%, sin diferencias entre JAKi
Bejarano, M. V., 2019	Estudio retrospectivo multicéntrico. 12 meses. N= 15	FVC inicio <80% 5 pacientes y >80% en 2. A los 12 meses, 4 FVC >80%, / N= 4 (27%) disnea grado 3-4 al inicio. Mejoría en escala de disnea en 8 pacientes, resto, estable.	No se observó progresión en TACAR a los 12 meses en ninguno de los pacientes evaluados.	ESTABILIZACIÓN/ MEJORÍA	ND	Ningún paciente presentó empeoramiento de la disnea con mejoría en algunos. Las PFR, estables, y en 4 pacientes mejoría. No se observó progresión en TACAR en ningún paciente.
Wang, S., 2023	Estudio prospectivo 1 centro. Al menos 6 meses entre julio 2020-julio 2022. N= 78 totales; TOF+IGU: 24 IGU+ FAMEsc 26; FAMEsc 28	DLCO disminuye en todos los grupos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. FVC si aumenta de forma significativa ( P = 0,015) en el grupo TOF+IGU frente a FAMEsc.	TOF+IGU ligero progreso vidrio esmerilado en TACAR, sin diferencias significativas Vs FAMEsc (P = 0,359). Fibrosis en TACAR mejoría significativa, en comparación con FAMEsc (P = 0,031). IGU+FAMEsc como FAMEsc solo, empeoramiento de la fibrosis	MEJORÍA	1 herpes zoster en grupo TOF+IGU.	El grupo TOF+IGU muestra mejoría respecto al patrón NIU en el TACAR estadísticamente significativo (P = 0,031), y aunque aumenta ligeramente la puntuación de vidrio esmerilado este no es significativo. También hay un aumento significativo de la FVC frente a FAMEsc (P = 0,015).

JAKi= inhibidor de las janus quinasa; FAME= fármaco modificador de la enfermedad; N= población incluida; PFR; pruebas funcionales respiratorias; TACAR= TAC de tórax de alta resolución; tto= tratamiento; ABT= Abatacept; ND= no disponible; AR= artritis reumatoide; hipOTA= hipotensión arterial; EPOC= enfermedad pulmonar obstructiva crónica; HZ= herpes zóster; EPID= enfermedad pulmonar intersticial difusa; TOF= tofacitinib; BAR= baricitinib; FAMEsc= fármaco modificador de la enfermedad sintético convencional; FVC= capacidad vital forzada; DLCO= capacidad de difusión de monóxido de carbono; KL-6= Krebs von den lungen- 6; SP-D= proteína del surfactante D; FAMEb= fármaco modificador de la enfermedad biológico; TC= TAC de tórax; FEV1= flujo espiratorio forzado del primer segundo; pretto= valor previo al tratamiento; postto= valor posterior al tratamiento; ND= no disponible; NINE= neumonía intersticial usual; IGU= iguratimod.

