



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

**Eficacia y seguridad de los
inhibidores de JAK en la Artritis
Idiopática Juvenil**

**Eficacia e seguridade dos inhibidores
de JAK na Artrite Idiopática Xuvenil**

**Efficacy and safety of JAK inhibitors
in Juvenile Idiopathic Arthritis**

Autora: Prego Garrido, Ainara

Titor: Mera Varela, Antonio José

Cotitor: Maneiro Fernández, José Ramón

Departamento: Departamento de Psiquiatría,
Radioloxía, Saúde Pública, Enfermaría e Medicina.

Xuño 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

Índice

1.	INTRODUCCIÓN.....	7
1.1	ARTRITIS SISTÉMICA.....	8
1.2	ARTRITIS OLIGOARTICULAR Y POLIARTICULAR.....	8
1.2.1	ARTRITIS OLIGOARTICULAR	9
1.2.2	ARTRITIS POLIARTICULAR.....	9
1.3	ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS.....	10
1.4	ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL	10
1.5	ARTRITIS INDIFERENCIADA.....	10
1.6	TRATAMIENTO DE LA AIJ.....	10
1.6.1	AIJ OLIGOARTICULAR:	10
1.6.2	AIJ POLIARTICULAR:	11
1.6.3	AIJ CON SACROILEÍTIS	12
1.6.4	AIJ CON ENTESITIS.....	12
1.6.5	AIJ SISTÉMICA	12
1.7	INHIBIDORES DE JAK EN LA AIJ	13
1.8	FÁRMACOS INHIBIDORES DE JAK.....	14
2.	JUSTIFICACIÓN	15
3.	OBJETIVOS E HIPÓTESIS.....	15
3.1	OBJETIVO PRINCIPAL.....	15
3.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	15
4.	METODOLOGÍA	16
4.1	REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	16
4.1.1	CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS	16
4.1.2	BÚSQUEDA SISTEMÁTICA	16
4.1.3	RECOGIDA DE DATOS. VARIABLES DEL ESTUDIO	20
4.1.4	ANÁLISIS: SÍNTESES DE LA EVIDENCIA	21
4.1.5	ANÁLISIS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO	22
5.	RESULTADOS.....	22
5.1	REVISIÓN SISTEMÁTICA: SELECCIÓN DE ESTUDIOS	22
5.2	ESTUDIOS INCLUIDOS.....	23
5.3	NIVEL DE EVIDENCIA	24
5.4	RESULTADOS: EFICACIA EN ENSAYOS CLÍNICOS	24
5.5	RESULTADOS: SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS.....	29
5.6	RESULTADOS EN VIDA REAL: SERIES DE CASOS Y CASOS CLÍNICOS.....	30
6.	DISCUSIÓN	32
7.	CONCLUSIONES	34
8.	BIBLIOGRAFÍA	35
9.	ANEXOS	37

RESUMEN

Antecedentes: La Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) es una enfermedad crónica que afecta a niños y adolescentes, caracterizada por la inflamación crónica de las articulaciones. Se clasifica en varios subtipos según criterios clínicos, siendo la AIJ refractaria un desafío terapéutico. Los tratamientos convencionales pueden no ser efectivos en todos los casos, lo que ha llevado a la investigación de nuevas opciones terapéuticas, como los inhibidores de JAK. Estos fármacos han demostrado eficacia en el control de la enfermedad en estudios previos, lo que ha generado interés en su uso en pacientes pediátricos con AIJ refractaria.

Objetivos: El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con inhibidores de JAK en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil que no evolucionan favorablemente con otras terapias ya implementadas.

Materiales y Métodos: Se realizó una revisión sistemática de la literatura, utilizando bases de datos como PubMed, Cochrane, WOS y Embase. Se aplicaron criterios de selección para identificar estudios relevantes que compararan la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK en pacientes con AIJ.

Resultados: Tras el análisis de los estudios seleccionados, se encontró que los inhibidores de JAK demostraron ser efectivos en el tratamiento de la AIJ, mostrando mejoras significativas en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes. Además, se observó un perfil de seguridad aceptable en general.

Conclusiones: Los resultados obtenidos respaldan el uso de inhibidores de JAK como una opción terapéutica eficaz y segura para el tratamiento de la AIJ en niños y adolescentes. Se destaca la importancia de seguir investigando en este campo para mejorar aún más la atención y el pronóstico de los pacientes con esta enfermedad.

Palabras clave: artritis idiopática juvenil, inhibidores de JAK, uveítis anterior, eficacia, seguridad, ensayos clínicos, calidad de vida, tratamiento, revisión sistemática.

RESUMO

Antecedentes: A Artrite Idiopática Xuvenil (AIX) é unha enfermidade crónica que afecta a nenos e adolescentes, caracterizada pola inflamación crónica das articulacións. Clasifícase en varios subtipos segundo criterios clínicos, sendo a AIX refractaria un desafío terapéutico. Os tratamentos convencionais poden non ser efectivos en todos os casos, o que levou á investigación de novas opcións terapéuticas, como os inhibidores de JAK. Estes fármacos demostraron eficacia no control da enfermidade en estudos previos, o que xerou interese no seu uso en pacientes pediátricos con AIX refractaria.

Obxectivos: O obxectivo principal do estudo é avaliar a eficacia e seguridade do tratamento con inhibidores de JAK en pacientes con diagnóstico de artrite idiopática xuvenil que non evolucionan favorablemente con outras terapias xa implementadas.

Materiais e Métodos: Realizouse unha revisión sistemática da literatura, utilizando bases de datos como PubMed, Cochrane, WOS e Embase. Aplicáronse criterios de selección para identificar estudos relevantes que compararan a eficacia e seguridade dos inhibidores de JAK en pacientes con AIX.

Resultados: Tras o análise dos estudos seleccionados, atopouse que os inhibidores de JAK demostraron ser efectivos no tratamento da AIX, mostrando mellores significativas nos síntomas e na calidade de vida dos pacientes. Ademais, observouse un perfil de seguridade aceptable en xeral.

Conclusións: Os resultados obtidos apoian o uso de inhibidores de JAK como unha opción terapéutica eficaz e segura para o tratamento da AIX en nenos e adolescentes. Destácase a importancia de seguir investigando neste campo para mellorar aínda máis a atención e o pronóstico dos pacientes con esta enfermidade.

Palabras clave: artrite idiopática xuvenil, inhibidores de JAK, uveítis anterior, eficacia, seguridade, ensaios clínicos, calidade de vida, tratamento, revisión sistemática.

ABSTRACT

Background: Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) is a chronic disease that affects children and adolescents, characterized by chronic inflammation of the joints. It is classified into several subtypes based on clinical criteria, with refractory JIA posing a therapeutic challenge. Conventional treatments may not be effective in all cases, leading to research into new therapeutic options such as JAK inhibitors. These drugs have demonstrated efficacy in disease control in previous studies, generating interest in their use in pediatric patients with refractory JIA.

Objectives: The main objective of the study is to evaluate the efficacy and safety of treatment with JAK inhibitors in patients diagnosed with juvenile idiopathic arthritis who do not respond favorably to other implemented therapies.

Materials and Methods: A systematic literature review was conducted using databases such as PubMed, Cochrane, WOS, and Embase. Selection criteria were applied to identify relevant studies comparing the efficacy and safety of JAK inhibitors in patients with JIA.

Results: Following the analysis of selected studies, JAK inhibitors were found to be effective in treating JIA, showing significant improvements in symptoms and patients' quality of life. Additionally, an overall acceptable safety profile was observed.

Conclusions: The results support the use of JAK inhibitors as an effective and safe therapeutic option for the treatment of JIA in children and adolescents. The importance of further research in this field is emphasized to further improve the care and prognosis of patients with this disease.

Keywords: juvenile idiopathic arthritis, JAK inhibitors, anterior uveitis, efficacy, safety, clinical trials, quality of life, treatment, systematic review.

1. INTRODUCCIÓN

La definición de Artritis Idiopática Juvenil (AIJ) incluye a todas aquellas artritis de carácter inflamatorio y causa idiopática, de comienzo anterior a los 16 años y duración mayor de seis meses. Es la enfermedad reumatológica más común en la edad pediátrica, con una incidencia que varía entre 1,6-23 casos/100.000 menores de 16 /año. Requiere un diagnóstico de exclusión ya que no existen pruebas de laboratorio ni de imagen que puedan confirmarlo.(1)

La AIJ incluye también manifestaciones extraarticulares (siendo la más común la uveítis anterior), sintomatología sistémica y factores genéticos y serológicos que se tienen en cuenta a la hora de clasificarla. La clasificación de la ILAR (*International League of Associations for Rheumatology*) de 2001 define siete categorías excluyentes entre sí de AIJ: sistémica, oligoartritis, poliartritis con factor reumatoide (FR) positivo, poliartritis con FR negativo, psoriásica, relacionada con entesitis, e indiferenciada. (1,2)(Tabla 1)

Tabla 1: Clasificación de la Artritis Idiopática Juvenil según la <i>International League of Associations for Rheumatology</i> (ILAR-Edmonton 2001)(3)		
Categoría de la AIJ	Definición	Criterios de exclusión
Artritis sistémica	Artritis en 1 o más articulaciones con fiebre actual o fiebre durante más de 2 semanas anteriores, diaria y objetivada al menos durante 3 días, con mínimo uno de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Exantema eritematoso evanescente 2. Linfadenopatía generalizada 3. Hepatomegalia y/o esplenomegalia 4. Serositis 	a, b, c, d
Oligoartritis	Artritis en <5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad, con dos subcategorías: <ul style="list-style-type: none"> • Persistente: no afectación de >4 articulaciones durante la evolución posterior • Extendida: afectación de >4 articulaciones en la evolución posterior 	a, b, c, d, e
Poliartritis con FR negativo	Artritis de ≥ 5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad con FR-IgM negativo	a, b, c, d, e
Poliartritis con Fr positivo	Artritis de ≥ 5 articulaciones durante los primeros 6 meses de enfermedad con 2 o más determinaciones de FR-IgM positivo separadas por un intervalo de al menos 3 meses	a, b, c, e
Artritis psoriásica	Artritis y psoriasis o artritis y al menos 2 de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Dactilitis • Punteado ungueal u onicolisis. • Psoriasis en familiar de primer grado 	b, c, d, e
Artritis relacionada con entesitis	Artritis y entesitis o artritis o entesitis y al menos 2 de los siguientes síntomas: <ol style="list-style-type: none"> 1. Antecedentes de dolor, dolor en articulaciones sacroilíacas o dolor inflamatorio lumbosacro 2. HLA-B27 positivo 3. Comienzo de la artritis en un varón mayor de 6 años 4. Uveítis anterior aguda (sintomática) 5. Antecedente de espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en un familiar de primer grado 	a, d, e
Artritis indiferenciada	Artritis que no cumple los criterios de ninguna categoría o que cumple los criterios de dos categorías o más	No se aplican
Criterios de exclusión		

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> a. Psoriasis o un antecedente de psoriasis en el paciente o en un familiar de primer grado b. Artritis en un paciente varón mayor de 6 años con HLA-B27 positivo c. Espondilitis anquilosante, artritis relacionada con entesitis, sacroileítis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de Reiter o uveítis anterior aguda en el paciente o en un familiar de primer grado d. FR positivo en al menos 2 determinaciones separadas por un intervalo de 3 meses e. Presencia de artritis idiopática juvenil sistémica en el paciente |
|--|

Modificado de 'Categorías de AIJ de acuerdo con los criterios de clasificación de ILAR (Edmonton 2001) SERPE 2020, Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Reumatología.

Aunque todos estos subtipos de artritis están englobados en una sola enfermedad, que es la AIJ, son enfermedades con características y mecanismos patogénicos diferentes, que requerirán tratamientos distintos como veremos a continuación. El principal objetivo de la clasificación es homogeneizar los grupos de pacientes para definir un tratamiento adecuado para cada uno y predecir el curso de la enfermedad y por tanto el pronóstico.(4)

1.1 ARTRITIS SISTÉMICA

En la AIJ sistémica hay un trastorno en la inmunidad innata consistente en la sobreexpresión del inflammasoma que provoca una activación de monocitos, macrófagos y neutrófilos, por lo que se producirán más citocinas proinflamatorias: IL-1, IL-6 IL-18 y proteínas S100. IL-1 es la causante de la fiebre, exantema y neutrofilia que se encuentra en estos pacientes, así como de la producción de IL-6 en el hígado. La IL-6 es responsable de manifestaciones como trombocitosis, anemia microcítica, destrucción articular, osteopenia y retraso del crecimiento; y la IL-18 perpetúa el proceso inflamatorio. Además las proteínas S100 favorecen el reclutamiento de leucocitos induciendo la expresión de TNF-alfa, IL-1 e IL-12. (5)

La tríada característica de la artritis sistémica consiste en fiebre, artritis y *rash* evanescente, lo que requiere un gran diagnóstico diferencial debido a la poca especificidad de los síntomas. También son habituales las adenopatías generalizadas, la hepatoesplenomegalia y las serositis (5).

La complicación más grave en estos pacientes es el síndrome de activación macrofágica (SAM), que es potencialmente letal y es consecuencia de una activación descontrolada del sistema inmune, que puede llevar al paciente a un fallo multiorgánico en poco tiempo. (6)

1.2 ARTRITIS OLIGOARTICULAR Y POLIARTICULAR

En estas dos formas clínicas predomina una alteración de la inmunidad adaptativa, desencadenada por factores ambientales en pacientes susceptibles genéticamente. Destacan como factores desencadenantes las infecciones víricas (parvovirus B19, gripe A) o bacterianas (*Mycoplasma pneumoniae* o estreptococos del grupo A); pero también hay que tener en cuenta otros como estrés, factores psicológicos o tabaquismo durante el embarazo.

La respuesta inmune en este caso está dirigida por linfocitos T autorreactivos frente a estructuras de la propia articulación, causando así inflamación sinovial, que es consecuencia del aumento de células T CD4+ activadas (Th1 y Th17) y de citocinas proinflamatorias: IFN-gamma e IL-17). La respuesta inmune adaptativa también provoca la activación del sistema. Inmune innato, que contribuyen a la inflamación. (5)

1.2.1 ARTRITIS OLIGOARTICULAR

La mayoría de pacientes desarrollan una artritis asimétrica de inicio antes de los 6 años, predominantemente en sexo femenino, y con una elevada frecuencia de ANA positivos. Esta forma de AIJ es la que más frecuentemente desarrolla como complicación una uveítis anterior crónica. Se considera artritis oligoarticular persistente si después de 6 meses de evolución se mantienen afectadas un máximo de 4 articulaciones; y extendida si después de 6 meses de evolución se afectan 5 o más articulaciones.

Afecta principalmente a las articulaciones de miembros inferiores: más frecuentemente a la rodilla, seguida del tobillo. También pueden verse afectadas pequeñas articulaciones de manos y pies y, menos comúnmente, codos, cadera, muñecas y articulación temporomandibular. La forma más frecuente de debut es la afectación de una única articulación, normalmente la rodilla, que posteriormente puede extenderse a otras articulaciones. (5)

La uveítis anterior es la manifestación extraarticular más frecuente. Aparece en un 10-30% de los pacientes. Es una uveítis que comienza generalmente de forma asintomática, por lo que muchas veces se pueden encontrar ya al diagnóstico complicaciones o secuelas, como pérdida visual o ceguera. Es generalmente anterior y con curso crónico o recurrente, pudiendo afectar también al vítreo y al polo posterior.(7,8)

Es muy importante un correcto manejo de esta patología, dada su agresividad y su frecuencia. Actualmente en España, se realiza en todo paciente diagnosticado de AIJ un seguimiento oftalmológico desde el primer mes después del diagnóstico, hasta mínimo la edad adulta, cada 3, 6 o 12 meses en función del riesgo de uveítis. (9)

El tratamiento de la uveítis anterior se realiza en primer lugar con corticoides locales, pasando a glucocorticoides orales si la respuesta es insuficiente. Como escalada de tratamiento se recomienda el metotrexato subcutáneo por encima del oral. En pacientes con uveítis crónica severa con mala respuesta se recomienda combinar un fármaco biológico anti-TNF con el MTX.(10)

1.2.2 ARTRITIS POLIARTICULAR

La artritis poliarticular con factor reumatoide positivo se considera una forma de aparición precoz de la artritis reumatoide. Afecta predominantemente al sexo femenino y tiene una aparición más tardía dentro de la edad pediátrica, siendo su debut más común en la adolescencia. Es una poliartritis simétrica que afecta a pequeñas articulaciones de manos y pies. Pueden verse afectadas también grandes articulaciones, columna cervical y temporomandibular. En un tercio de los pacientes se pueden encontrar nódulos reumatoides. Además de la presencia del FR, son frecuentes también los anticuerpos anti-péptidos citrulinados. En este tipo de AIJ pueden aparecer erosiones óseas y deformidades articulares de forma precoz, así que su pronóstico articular es peor.

La artritis poliarticular con factor reumatoide negativo es la forma más frecuente en la edad infantil, sobre todo en niñas menores de 10 años. Según su presentación puede dividirse en varios tipos:

- Afectación articular asimétrica de inicio precoz, con alta asociación a ANA y uveítis anterior crónica.
- Afectación simétrica de pequeñas y grandes articulaciones, de inicio más tardío, con ANA negativos y VSG elevada. Es el equivalente a la artritis reumatoide seronegativa del adulto. (4,5)

1.3 ARTRITIS RELACIONADA CON ENTESITIS

Este tipo de artritis se considera una espondiloartritis indiferenciada de inicio juvenil, con predominio de la afectación articular periférica. Afecta predominantemente a varones mayores de seis años, y se suele asociar a entesitis y/o sacroileítis a lo largo de su evolución. Se asocia también al HLA-B27. (4,5)

1.4 ARTRITIS PSORIÁSICA JUVENIL

Se puede dividir en dos tipos de artritis:

- Afectación articular asimétrica predominante en niñas y de inicio precoz, con asociación a ANA y uveítis anterior crónica. Es similar a las poliartritis y oligoartritis con ANA positivos pero esta se asocia más a la presencia de dactilitis.
- Afectación articular asimétrica de comienzo en edad escolar y de predominio en extremidades inferiores, que se asocia más bien a entesitis y sacroileítis. Es la forma que equivale a la artritis psoriásica en la edad adulta. (5)

1.5 ARTRITIS INDIFERENCIADA

Se incluyen en este grupo todas aquellas artritis que no cumplen criterios de inclusión en otras categorías (3).

1.6 TRATAMIENTO DE LA AIJ

El tratamiento de la AIJ se realiza con diferentes variaciones según el subtipo clasificatorio de la enfermedad; siguiendo las recomendaciones del ACR (*American College of Rheumatology*) se describen los siguientes:

1.6.1 AIJ OLIGOARTICULAR:

Se recomienda el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) de forma inicial y en pauta corta, dados los efectos secundarios de su uso prolongado. Se utilizan antes de pasar la siguiente escala de tratamiento, aunque en algunos casos leves podrían ser suficientes.

El uso de glucocorticoides intraarticulares (GCIA) está altamente recomendado como terapia inicial, dada la buena respuesta a estos y los pocos efectos adversos que provocan, en algunos casos pueden ser suficientes para la remisión. Sin embargo, los glucocorticoides orales no se recomiendan en terapia inicial; se pueden emplear en casos en los que no sea posible el uso de GC intraarticulares o no haya respuesta a estos, o de forma limitada en el período de tiempo que tardan en hacer efecto los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAMEs). Su uso debe ser siempre en pauta corta y descendente dados los amplios efectos

adversos, sobre todo en niños y adolescentes (osteoporosis, retraso del crecimiento, inmunosupresión).

En caso de mala evolución a pesar de AINEs y/o GCIA, se recomienda el uso de FAMEs, siendo el agente preferido el metotrexato, por encima de la leflunomida (cuyo uso en niños no tiene indicación por ficha técnica), la sulfasalazina y la hidroxiclороquina, en ese orden. El metotrexato tiene una alta eficacia y seguridad a largo plazo en niños.

Los FAMEs biológicos están recomendados en el caso de respuesta inadecuada o intolerancia a AINEs y/o GCIA y a, al menos, un FAME clásico. No hay ningún biológico de preferencia, pero los más comúnmente utilizados son los antiTNF. En niños, a diferencia de los adultos, se prefiere cambiar a un fármaco biológico cuando no hay respuesta buena a los anteriores, antes que combinar dos FAMEs clásicos o cambiar de uno a otro. (11)

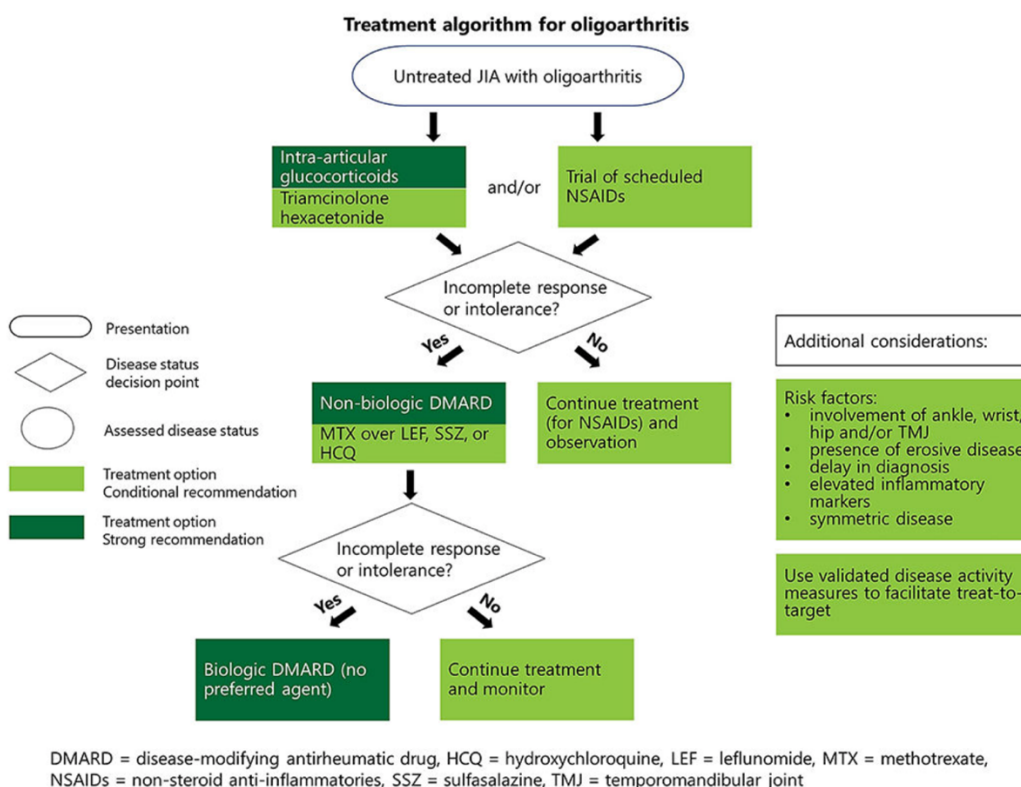


Figura 1: Algoritmo de tratamiento AIJ oligoartritis (American College of Rheumatology) Obtenida de: American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (11)

1.6.2 AIJ POLIARTICULAR:

Al igual que en la oligoarticular, el uso de AINEs puede ser útil en síntomas iniciales o en escalada de tratamiento, pero no en monoterapia ni de forma crónica.

Los GCIA se pueden usar como terapia adyuvante pero no son el tratamiento más apropiado si hay muchas articulaciones afectadas. Los glucocorticoides orales se utilizan como terapia puente y temporal en pacientes con alta o moderada actividad de la enfermedad.

En estos pacientes se prefiere como terapia inicial empezar cuanto antes con un FAME clásico; y en pacientes en los cuales no es suficiente, se recomienda añadir un FAME biológico en combinación con el FAME clásico, antes que la monoterapia con el biológico. (12)

1.6.3 AIJ CON SACROILEÍTIS

En pacientes con AIJ y sacroileítis activa se recomienda el tratamiento inicial con AINEs, y posteriormente añadir un fármaco anti-TNF antes que un FAME clásico. En caso de refractariedad a pesar de tratamiento con AINEs y/o anti-TNF está recomendado el uso de sulfasalazina (SSZ), sin embargo el tratamiento con metotrexato no se recomienda.

El uso de GC orales está solamente recomendado como terapia puente en cortos períodos de tiempo, y los GCIA se pueden utilizar como terapia adyuvante en casos concretos. (12)

1.6.4 AIJ CON ENTESITIS

En pacientes con AIJ y entesitis activa, se recomienda el tratamiento inicial con AINEs. En caso de no evolucionar bien se prefiere empezar tratamiento con fármacos biológicos anti-TNF antes que con SSZ o MTX. Puede emplearse también secukinumab.

En este caso también se pueden utilizar GC orales como terapia puente durante menos de tres meses. (12)

1.6.5 AIJ SISTÉMICA

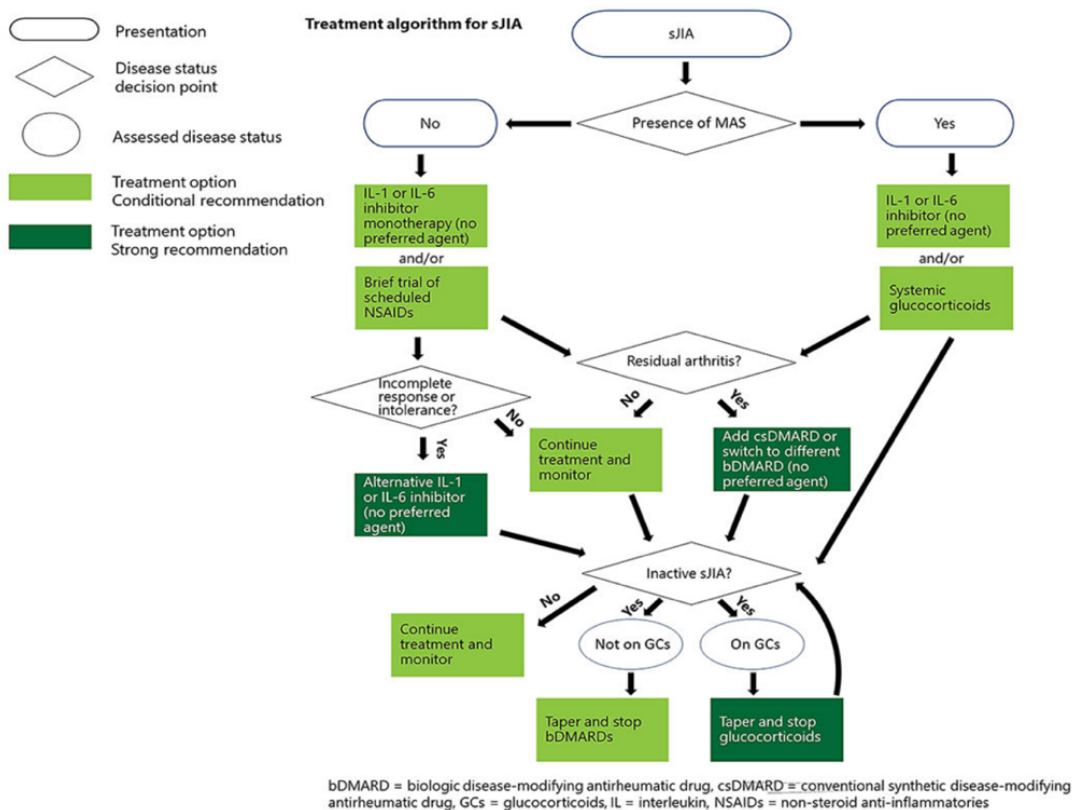


Figura 2: Algoritmo de tratamiento AIJ sistémica (ACR) Obtenido de: American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis (12)

En este caso, el tratamiento será diferente a los demás tipos de artritis, dado que la patogenia y las citoquinas implicadas en este proceso también lo son.

En la AIJ sistémica se recomiendan como terapia inicial los fármacos biológicos inhibidores de IL-1 e IL-6: anakinra, canakimumab y tocilizumab, dado que son tratamientos muy efectivos y muy bien tolerados por los pacientes.

En una pequeña proporción de los pacientes puede ser suficiente el tratamiento con AINEs en monoterapia, pero si la respuesta no es temprana y completa, se debe hacer escalada del tratamiento rápidamente.

Los GC orales no están recomendados, únicamente como terapia puente hasta que hagan efecto los biológicos. Tampoco se recomienda el uso de FAMEs clásicos en monoterapia, se pueden utilizar en combinación con los fármacos biológicos en pacientes con mucha afectación.

En caso de AIJ sistémica con Síndrome de activación macrofágica (SAM): hasta un 40% de los pacientes con AIJ sistémica puede asociar un SAM en algún momento de la enfermedad. En estos casos el tratamiento inicial en monoterapia también serían los fármacos biológicos inhibidores de IL-1 o IL-6. En algunos pacientes esto no será suficiente, y se recomienda combinar con GC orales e inhibidores de la calcineurina. (11)

1.7 INHIBIDORES DE JAK EN LA AIJ

Las JAK quinasas son una familia de tirosinquinazas que participan en la señalización intracelular de la activación de receptores de interleucinas. Hay cuatro subtipos conocidos: JAK 1, 2, 3 y TYK2. Cuando las citoquinas interaccionan con sus receptores en la membrana, comienza una cascada de activación que llega a las JAK quinasas, que son fosforiladas, transmitiendo la señal a las STATs (*Signal Transducer and Activator of Transcription*). A día de hoy se conocen siete tipos de STATs en mamíferos: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B and STAT6, que se dimerizan y se translocan al núcleo, donde regulan la expresión de genes específicos para la inflamación. Distintos ligandos y receptores activarán subtipos diferentes de JAK, que darán lugar a diferenciación celular, inflamación, migración y apoptosis. En este contexto, las JAK quinasas actúan como mediadores, regulando la respuesta inmune (13,14).

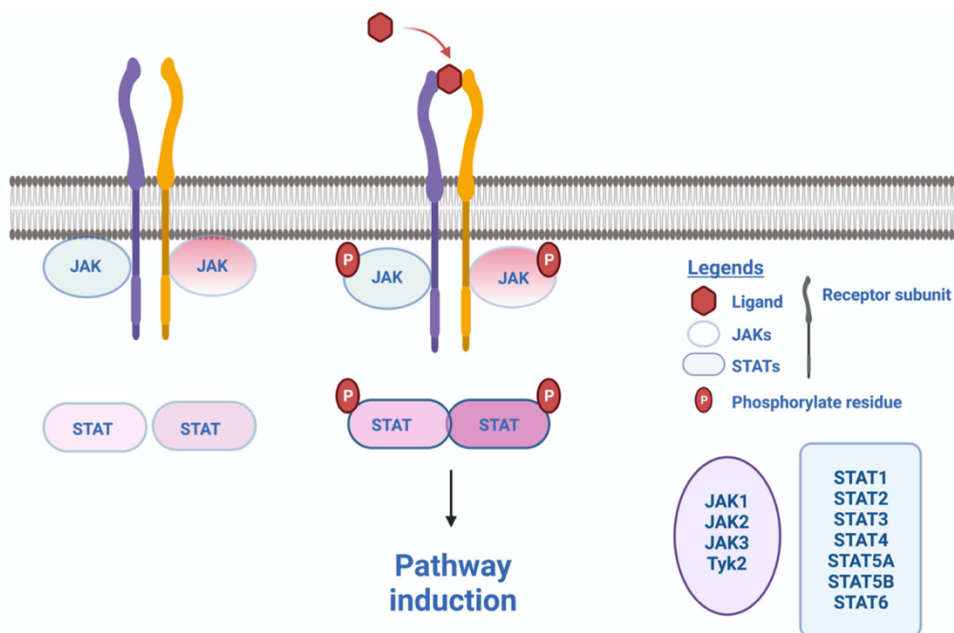


Figura 3: Representación esquemática de la vía de señalización JAK-STAT. Obtenido de: JAK inhibition in JIA: Better understanding of a promising therapy for refractory cases (16)

Existen más de 50 citoquinas que utilizan la vía de las JAK-STAT para regular la homeostasis celular y la respuesta inflamatoria del sistema inmune, además, esta vía de señalización juega un papel especial en la mediación de la respuesta celular a familia de citoquinas de los IFN. Se ha visto que las AIJ oligoarticular y poliarticular se asocian con elevados niveles de IFN- γ en plasma. En el caso de la AIJ sistémica, ésta no se asocia con niveles elevados de IFN a no ser que nos encontremos ante un síndrome de activación macrofágica (la complicación más grave de la AIJ sistémica); en este caso se ha visto que los IFN de tipo II tienen un papel muy importante en la cascada hiperinflamatoria que causa este síndrome.

Los fármacos inhibidores de JAK son capaces de intervenir en la acción de los IFN, interfiriendo en la cascada de activación JAK-STAT. Gracias a este mecanismo de acción que actúa sobre las vías de señalización intracelulares en lugar de actuar sobre una citoquina o un receptor específicos, obtienen un papel importante en la regulación de la respuesta inflamatoria y autoinmune que tiene lugar en la AIJ. (14,15)

1.8 FÁRMACOS INHIBIDORES DE JAK

Los inhibidores de JAK son moléculas pequeñas que, o bien interfieren en el lugar de unión del ATP de los JAKs, o previenen la fosforilación de los STATs, regulando así la cascada de señalización. De esta forma, gracias a su efecto inmunomodulador, han sido utilizados en un amplio rango de enfermedades inflamatorias y autoinmunes, tales como la artritis reumatoide, la psoriasis, síndromes mieloproliferativos...

Se diferencian de otros FAMES biológicos en que pueden ser absorbidos de forma oral, lo que facilita el tratamiento, sobre todo en niños y adolescentes.

Las diferentes moléculas aprobadas inhiben de forma distinta a cada tipo de JAK, así, por ejemplo, baricitinib inhibe en mayor medida a JAK1 y JAK2, y tofacitinib inhibe a JAK1 y JAK3, principalmente. Como cada molécula de JAK interacciona con una u otras familias de citoquinas, el efecto de la inhibición de cada una será distinto.(16)

Tabla 2: JAKinhibs implicados en reumatología y sus indicaciones según la FDA y la EMA

Inhibidor JAK	Actúa sobre:	FDA	EMA
Tofacitinib	JAK1, JAK3 (JAK2)	AR, APs, EA, CU, <u>AIJ poliarticular</u>	AR, APs, EA, CU, <u>AIJ poliarticular, AIJ psoriásica</u>
Baricitinib	JAK1, JAK2	AR, adultos hospitalizados por COVID-19, alopecia areata	AR, alopecia areata, dermatitis atópica, <u>AIJ psoriásica, AIJ poliarticular y AIJ relacionada con entesitis</u>
Abrocitinib	JAK1	Dermatitis atópica	Dermatitis atópica
Filgotinib	JAK1	No hay	AR, colitis ulcerosa
Upadacitinib	JAK1	AR, APs, dermatitis atópica, CU, Crohn, EA, EA no radiográfica	AR, APs, EA, EA no radiográfica, colitis ulcerosa, dermatitis atópica
Ruxolitinib	JAK1, JAK2	Dermatitis atópica y vitíligo	Vitíligo

AR: artritis reumatoide; APs: artritis psoriásica, EA: espondilitis anquilosante, CU: colitis ulcerosa.

Como se observa en la tabla, a pesar de las múltiples aplicaciones de los fármacos inhibidores de JAK, únicamente dos de ellos (tofacitinib y baricitinib) tienen indicación actualmente para la artritis idiopática juvenil. Ambas indicaciones son para pacientes que hayan presentado una respuesta inadecuada o intolerancia previa a FAMES convencionales o biológicos. (16)

Es necesaria una investigación más profunda, para determinar si estas moléculas pueden tener más aplicaciones en el paciente pediátrico, ya que, aunque observamos que muchas tienen una buena respuesta en adultos con artritis reumatoide y otras enfermedades inflamatorias, es evidente que la fisiología del adulto y del paciente pediátrico son diferentes y por tanto, su tratamiento no puede mimetizar al del adulto.

2. JUSTIFICACIÓN

El objetivo de la realización de este trabajo es realizar una revisión sistemática para analizar los datos hasta ahora publicados en la literatura científica acerca de la eficacia y la seguridad del uso de los inhibidores de JAK quininas en la artritis idiopática juvenil.

Este trabajo pretende evaluar si es posible y beneficioso el uso de los inhibidores de JAK como terapia alternativa en aquellos casos de AIJ refractaria a los tratamientos ya empleados hasta ahora, para buscar una remisión de la enfermedad en estos pacientes y prevenir además las posibles complicaciones tanto de la actividad inflamatoria articular como de las manifestaciones extraarticulares, destacando la uveítis anterior, dada su gravedad y potencial repercusión en la calidad de vida de los pacientes.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

El objetivo principal del estudio es evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con inhibidores de JAK en pacientes con diagnóstico de artritis idiopática juvenil que no evolucionan favorablemente con otras terapias ya implementadas.

3.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

Como objetivos secundarios se establecen en caso de que los datos lo permitan:

- Determinar en qué tipo de artritis idiopática juvenil son más eficaces los inhibidores de JAK.
- Determinar si estos fármacos son eficaces en manifestaciones como la uveítis anterior.
- Identificar efectos secundarios que puedan dificultar su administración.
- Identificar la posología óptima del tratamiento.
- Determinar si alguno de los diferentes fármacos inhibidores de JAK obtiene mejores resultados y en qué contexto de la enfermedad.
- Evaluar su efectividad y seguridad en práctica clínica.

4. METODOLOGÍA

Para conseguir el objetivo principal del estudio se plantea realizar una revisión sistemática y análisis descriptivo de los ensayos clínicos con fármacos inhibidores de JAK en artritis idiopática juvenil publicados en Medline (Pubmed), Embase (Ovid), Cochrane y WOS que cumplan los criterios abajo expuestos.

4.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se realizó una estrategia de búsqueda sensible, una selección en base a criterios pre-establecidos y un análisis de la evidencia recuperada, de todos los estudios que examinen el uso de inhibidores de JAK en pacientes con artritis idiopática juvenil. El Consenso PRISMA flujo y lista de comprobación se siguieron durante el desarrollo de toda la revisión. (17)

4.1.1 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Fueron elegibles aquellos estudios:

1. En los que se incluyen pacientes con diagnóstico confirmado de artritis idiopática juvenil. (1,2)
2. Pacientes que hayan sido diagnosticados antes de cumplir los 16 años.
3. Estudios que incluyen como tratamiento experimental algún fármaco inhibidor de JAK.
4. Respecto al diseño del estudio, se aceptaron preferentemente ensayos clínicos. Con la finalidad de evaluar la efectividad y seguridad en vida real (o práctica diaria) se incluyeron también series de casos y casos clínicos.

4.1.2 BÚSQUEDA SISTEMÁTICA

Se identificaron estudios en formato final de publicación.

4.1.2.1 FUENTES DE DATOS

Se realizó la búsqueda en las siguientes bases de datos:

- Medline, a través de PubMed
- Embase, a través de Ovid
- Web of Science (WOS)
- Cochrane
- Abstract Congresos de la ACR y EULAR0

4.1.2.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se explotaron todos los sinónimos identificados para la población, la intervención y el *outcome* del estudio, que se exponen en la Tabla 3. La búsqueda se limitará por el tipo de estudio admitido y además por el idioma, que se registrará a inglés, español, francés, italiano y portugués.

Tabla 3: Términos a incluir en la búsqueda sistemática según población, intervención, comparador y *outcome* (incluye términos MeSH).

<p><i>Juvenile idiopathic arthritis:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Juvenile Arthritis • Childhood Arthritis • Arthritides, Childhood • Arthritis, Childhood • Childhood Arthritides • Arthritis, Juvenile Chronic • Juvenile Chronic Arthritis • Chronic Arthritis, Juvenile • Juvenile Idiopathic Arthritis • Idiopathic Arthritis, Juvenile • Arthritis, Juvenile Idiopathic • Juvenile Rheumatoid Arthritis • Arthritis, Juvenile Rheumatoid • Rheumatoid Arthritis, Juvenile • Oligoarthritis, Juvenile • Juvenile Oligoarthritis • Psoriatic Arthritis, Juvenile • Arthritis, Juvenile Psoriatic • Juvenile Psoriatic Arthritis • Enthesitis-Related Arthritis, Juvenile • Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related • Enthesitis Related Arthritis, Juvenile 	<ul style="list-style-type: none"> • Juvenile Enthesitis-Related Arthritis • Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative • Juvenile-Onset Still Disease • Juvenile Onset Still Disease • Still Disease, Juvenile-Onset • Still Disease, Juvenile Onset • Still's Disease, Juvenile-Onset • Juvenile-Onset Still's Disease • Still's Disease, Juvenile Onset • Systemic Arthritis, Juvenile • Arthritis, Juvenile Systemic • Juvenile Systemic Arthritis • Juvenile-Onset Stills Disease • Juvenile Onset Stills Disease • Stills Disease, Juvenile-Onset • Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive • Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis • Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis • PCJIA • PJIA Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis 	<p><i>Janus Kinase Inhibitors:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Inhibitors, Janus Kinase • Kinase Inhibitors, Janus • JAK Inhibitors • Inhibitors, JAK • Janus Kinase Inhibitor • Inhibitor, Janus Kinase • Kinase Inhibitor, Janus • JAK Inhibitor • Inhibitor, JAK <p><i>Tofacitinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • tasocitinib • tofacitinib citrate • Xeljanz • CP 690,550 • CP690550 • CP-690550 • CP 690550 • CP-690,550 <p><i>Baricitinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • INCB-28050 • Olumiant • baricitinib phosphate • baricitinib phosphate salt • INCB028050 • INCB-028050 • LY3009104 • LY-3009104 <p><i>Upadacitinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ABT-494 	<ul style="list-style-type: none"> • Rinvoq <p><i>Filgotinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Jyseleca • GLPG0634 • GS-6034 <p><i>Ruxolitinib:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ruxolitinib monophosphate • INCB-18424 phosphate • Jakavi • INCB018424 phosphate • INCB-018424 salt • Jakafi • ruxolitinib as phosphate • INCB-018424 phosphate • opzelura • INCB-018424 • INC-424 • INCB-18424 • INC424 • INCB018424 • INCA24
--	--	---	--

1. Medline: la búsqueda en Medline a través de PubMed queda de la siguiente manera:

(Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritis, Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritides OR Arthritis, Juvenile Chronic OR Juvenile Chronic Arthritis OR Chronic Arthritis, Juvenile OR Juvenile Idiopathic Arthritis OR Idiopathic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Idiopathic OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Arthritis, Juvenile Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis, Juvenile OR

Oligoarthritis, Juvenile OR Juvenile Oligoarthritis OR Psoriatic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Psoriatic OR Juvenile Psoriatic Arthritis OR Enthesitis-Related Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related OR Enthesitis Related Arthritis, Juvenile OR Juvenile Enthesitis-Related Arthritis OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Still Disease, Juvenile-Onset OR Still Disease, Juvenile Onset OR Still's Disease, Juvenile-Onset OR Juvenile-Onset Still's Disease OR Still's Disease, Juvenile Onset OR Systemic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Systemic OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR Stills Disease, Juvenile-Onset OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive OR Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis OR Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis OR PCJIA OR PJIA Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis) AND (Janus Kinase Inhibitors OR Inhibitors, Janus Kinase OR Kinase Inhibitors, Janus OR JAK Inhibitors OR Inhibitors, JAK OR Janus Kinase Inhibitor OR Inhibitor, Janus Kinase OR Kinase Inhibitor, Janus OR JAK Inhibitor OR Inhibitor, JAK OR Tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinib citrate OR Xeljanz OR CP 690,550 OR CP690550 OR CP-690550 OR CP 690550 OR CP-690,550 OR Baricitinib OR INCB-28050 OR Olumiant OR baricitinib phosphate OR baricitinib phosphate salt OR INCB028050 OR INCB-028050 OR LY3009104 OR LY-3009104 OR Upadacitinib OR ABT-494 OR Rinvoq OR filgotinib OR Jyseleca OR GLPG0634 OR GS-6034 OR Ruxolitinib OR ruxolitinib monophosphate OR INCB-18424 phosphate OR Jakavi OR INCB018424 phosphate OR INCB-018424 salt OR Jakafi OR ruxolitinib as phosphate OR INCB-018424 phosphate OR opzelura OR INCB-018424 OR INC-424 OR INCB-18424 OR INC424 OR INCB018424 OR INCA24)

Límites: Human, Language (English, French, Italian, Spanish, Portuguese).

2. Embase: la búsqueda en Embase a través de Ovid queda de la siguiente manera:

(Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritis, Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritides OR Arthritis, Juvenile Chronic OR Juvenile Chronic Arthritis OR Chronic Arthritis, Juvenile OR Juvenile Idiopathic Arthritis OR Idiopathic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Idiopathic OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Arthritis, Juvenile Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis, Juvenile OR Oligoarthritis, Juvenile OR Juvenile Oligoarthritis OR Psoriatic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Psoriatic OR Juvenile Psoriatic Arthritis OR Enthesitis-Related Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related OR Enthesitis Related Arthritis, Juvenile OR Juvenile Enthesitis-Related Arthritis OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Still Disease, Juvenile-Onset OR Still Disease, Juvenile Onset OR Still's Disease, Juvenile-Onset OR Juvenile-Onset Still's Disease OR Still's Disease, Juvenile Onset OR Systemic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Systemic OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR Stills Disease, Juvenile-Onset OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive OR Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis OR Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis OR PCJIA OR PJIA Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis) AND (Janus Kinase Inhibitors OR Inhibitors, Janus Kinase OR Kinase Inhibitors, Janus OR JAK Inhibitors OR Inhibitors, JAK OR Janus Kinase Inhibitor OR Inhibitor, Janus Kinase OR Kinase Inhibitor, Janus OR JAK Inhibitor OR Inhibitor, JAK OR Tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinib citrate OR Xeljanz OR CP 690,550 OR CP690550 OR CP-690550 OR CP 690550 OR CP-690,550 OR Baricitinib OR INCB-28050 OR Olumiant OR baricitinib phosphate OR baricitinib phosphate salt OR INCB028050 OR INCB-028050 OR LY3009104 OR LY-3009104 OR Upadacitinib OR ABT-494 OR Rinvoq OR filgotinib OR Jyseleca OR GLPG0634 OR GS-6034 OR Ruxolitinib OR ruxolitinib monophosphate OR INCB-18424 phosphate OR Jakavi OR INCB018424 phosphate OR INCB-018424 salt OR Jakafi OR ruxolitinib as phosphate OR INCB-018424 phosphate OR opzelura OR INCB-018424 OR INC-424 OR INCB-18424 OR INC424 OR INCB018424 OR INCA24)

Límites: Human, Language (English, French, Italian, Spanish, Portuguese).

3. WOS: la búsqueda en WOS queda de la siguiente manera:

(Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritis, Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritides OR Arthritis, Juvenile

Chronic OR Juvenile Chronic Arthritis OR Chronic Arthritis, Juvenile OR Juvenile Idiopathic Arthritis OR Idiopathic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Idiopathic OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Arthritis, Juvenile Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis, Juvenile OR Oligoarthritis, Juvenile OR Juvenile Oligoarthritis OR Psoriatic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Psoriatic OR Juvenile Psoriatic Arthritis OR Enthesitis-Related Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related OR Enthesitis Related Arthritis, Juvenile OR Juvenile Enthesitis-Related Arthritis OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Still Disease, Juvenile-Onset OR Still Disease, Juvenile Onset OR Still's Disease, Juvenile-Onset OR Juvenile-Onset Still's Disease OR Still's Disease, Juvenile Onset OR Systemic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Systemic OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR Stills Disease, Juvenile-Onset OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive OR Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis OR Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis OR PCJIA OR PJIA Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis) AND (Janus Kinase Inhibitors OR Inhibitors, Janus Kinase OR Kinase Inhibitors, Janus OR JAK Inhibitors OR Inhibitors, JAK OR Janus Kinase Inhibitor OR Inhibitor, Janus Kinase OR Kinase Inhibitor, Janus OR JAK Inhibitor OR Inhibitor, JAK OR Tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinib citrate OR Xeljanz OR CP 690,550 OR CP690550 OR CP-690550 OR CP 690550 OR CP-690,550 OR Baricitinib OR INCB-28050 OR Olumiant OR baricitinib phosphate OR baricitinib phosphate salt OR INCB028050 OR INCB-028050 OR LY3009104 OR LY-3009104 OR Upadacitinib OR ABT-494 OR Rinvoq OR filgotinib OR Jyseleca OR GLPG0634 OR GS-6034 OR Ruxolitinib OR ruxolitinib monophosphate OR INCB-18424 phosphate OR Jakavi OR INCB018424 phosphate OR INCB-018424 salt OR Jakafi OR ruxolitinib as phosphate OR INCB-018424 phosphate OR opzelura OR INCB-018424 OR INC-424 OR INCB-18424 OR INC424 OR INCB018424 OR INCA24)

Limites: Human, Language (English, French, Italian, Spanish, Portuguese).

4. Cochrane: la búsqueda en Cochrane queda de la siguiente manera:

(Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritis, Juvenile idiopathic arthritis OR Juvenile Arthritis OR Childhood Arthritis OR Arthritides, Childhood OR Arthritis, Childhood OR Childhood Arthritides OR Arthritis, Juvenile Chronic OR Juvenile Chronic Arthritis OR Chronic Arthritis, Juvenile OR Juvenile Idiopathic Arthritis OR Idiopathic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Idiopathic OR Juvenile Rheumatoid Arthritis OR Arthritis, Juvenile Rheumatoid OR Rheumatoid Arthritis, Juvenile OR Oligoarthritis, Juvenile OR Juvenile Oligoarthritis OR Psoriatic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Psoriatic OR Juvenile Psoriatic Arthritis OR Enthesitis-Related Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Enthesitis-Related OR Enthesitis Related Arthritis, Juvenile OR Juvenile Enthesitis-Related Arthritis OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Negative OR Juvenile-Onset Still Disease OR Juvenile Onset Still Disease OR Still Disease, Juvenile-Onset OR Still Disease, Juvenile Onset OR Still's Disease, Juvenile-Onset OR Juvenile-Onset Still's Disease OR Still's Disease, Juvenile Onset OR Systemic Arthritis, Juvenile OR Arthritis, Juvenile Systemic OR Juvenile Systemic Arthritis OR Juvenile-Onset Stills Disease OR Juvenile Onset Stills Disease OR Stills Disease, Juvenile-Onset OR Polyarthritis, Juvenile, Rheumatoid Factor Positive OR Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis OR Polyarticular-Course Juvenile Idiopathic Arthritis OR PCJIA OR PJIA Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis) AND (Janus Kinase Inhibitors OR Inhibitors, Janus Kinase OR Kinase Inhibitors, Janus OR JAK Inhibitors OR Inhibitors, JAK OR Janus Kinase Inhibitor OR Inhibitor, Janus Kinase OR Kinase Inhibitor, Janus OR JAK Inhibitor OR Inhibitor, JAK OR Tofacitinib OR tasocitinib OR tofacitinib citrate OR Xeljanz OR CP 690,550 OR CP690550 OR CP-690550 OR CP 690550 OR CP-690,550 OR Baricitinib OR INCB-28050 OR Olumiant OR baricitinib phosphate OR baricitinib phosphate salt OR INCB028050 OR INCB-028050 OR LY3009104 OR LY-3009104 OR Upadacitinib OR ABT-494 OR Rinvoq OR filgotinib OR Jyseleca OR GLPG0634 OR GS-6034 OR Ruxolitinib OR ruxolitinib monophosphate OR INCB-18424 phosphate OR Jakavi OR INCB018424 phosphate OR INCB-018424 salt OR Jakafi OR ruxolitinib as phosphate OR INCB-018424 phosphate OR opzelura OR INCB-018424 OR INC-424 OR INCB-18424 OR INC424 OR INCB018424 OR INCA24)

5. Se realizó la búsqueda y selección de los *abstracts* de los congresos de las siguientes sociedades y de la siguiente manera:

- American college of Rheumatology (ACR)
<https://acrabstracts.org/search/>

- The European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)
<http://scientific.sparx-ip.net/archiveular/?view=1&c=s>

Aquellos que disponían de archivo se realizó la búsqueda empleando los términos *Juvenile Idiopathic Arthritis* y *JAK inhibitor*. Aquellos que solo disponían de libro de *abstracts* se realizó la revisión de los mismos seleccionando aquellos que cumplían los criterios de selección.

4.1.2.3 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Todos los registros obtenidos en las distintas bases de datos se cargaron en una biblioteca Zotero. Se realizó una primera inspección de todas las entradas con la finalidad de eliminar los duplicados.

La estrategia de selección consistió en una selección llevada a cabo por dos revisores (R1: Ainara Prego Garrido y R2: Dr. José Ramón Maneiro) y que constó de dos fases:

1. En la primera fase, que se realizó en sesiones de 10 minutos a través de la biblioteca creada en el programa Zotero, cada revisor realizó una lectura de todas las entradas eliminando por título aquellas que no se relacionaban con el tema de la revisión. La biblioteca resultante fue grabada constando el identificador de cada revisor (Biblioteca_R1.enl y Biblioteca_R2.enl).
2. En una segunda fase, fue revisada la biblioteca resultante de la fase anterior, de forma que cada revisor evaluó nuevamente la biblioteca que ha creado seleccionado a través de los *abstracts* aquellas entradas que considera se relaciona con el tema en estudio. Se creó una nueva biblioteca final para cada uno de los revisores (Biblioteca_FinalR1.enl y Biblioteca_FinalR2.enl) donde consta nuevamente el identificador de cada uno de ellos.

Posteriormente se sintetizaron ambas bibliotecas en una biblioteca final (Biblioteca_finalA.enl) en la que quedaron incluidos los artículos concordantes entre ambos revisores. Los artículos no concordantes fueron evaluados por ambos revisores de forma consensuada, creando una biblioteca final (Biblioteca_FinalB.enl) y que se añadieron a la biblioteca final.

Una vez creada la biblioteca final, se localizaron todos los artículos incluidos, para su posterior lectura y selección definitiva en el registro y análisis de datos.

4.1.2.4 BÚSQUEDA SECUNDARIA

Durante la lectura de los artículos seleccionados se realizó la revisión de la bibliografía de cada uno de ellos de forma que si existiera algún artículo relacionado con el tema y que no haya sido incluido, se procedería a la inclusión y a la lectura del mismo.

4.1.3 RECOGIDA DE DATOS. VARIABLES DEL ESTUDIO

Se elaboraron hojas de recogidas de datos (HRD) en Excel en las que se registraron los datos de los artículos, incluidas las causas de exclusión a los que finalmente no cumplieron los criterios de inclusión tras lectura detallada. Las variables del estudio se especifican a continuación.

4.1.3.1 VARIABLES DESCRIPTIVAS

→ Se recogieron en las HRD las siguientes variables descriptivas del estudio:

1. Autor principal seguido de *et al* (p.e. Lewis et al) y año de publicación

2. NCT: number of clinical trial
3. Nombre del estudio
4. Diseño y fase del estudio
5. Fármaco JAK sometido a estudio
6. Comparador o placebo
7. Duración del estudio
8. Número de pacientes incluidos en el estudio
9. Número de pacientes en el brazo de tratamiento
10. Número de pacientes en el brazo comparador
11. Tipo de AIJ

→ *Se recogieron así mismo datos descriptivos de los casos descritos en los estudios:*

1. Edad al diagnóstico (años)
2. Sexo
3. Media de tiempo de evolución de la enfermedad
4. Previo tratamiento con fármacos biológicos
5. Tratamiento con FAMEs concomitantes

Riesgo de sesgo de los estudios

Se evaluó el nivel de evidencia empleando la Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence. (*Anexo 2*)

4.1.4 ANÁLISIS: SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó una revisión cualitativa de los datos apoyada en una tabla de evidencia científica, organizada según los siguientes apartados:

1. El número de estudios, y por tipo de estudio
2. La calidad de los estudios
3. La población incluida
4. Los resultados estudiados

A continuación, se realizó un análisis detallado de los resultados de los estudios. Se evaluó el grado de heterogeneidad existente y los posibles sesgos.

Se produjeron las siguientes tablas: 1) Los estudios excluidos y la razón, 2) una tabla de los estudios incluidos con las siguientes columnas: denominación o Estudio, país, año y autores, los participantes y sus características, la intervención, las medidas de resultado y el nivel de evidencia.

4.1.5 ANÁLISIS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Se realizó un análisis descriptivo de los casos identificados utilizando medidas de tendencia central y dispersión.

1. Para las variables continuas que siguen una distribución normal se empleó la media y la desviación estándar. $m \pm ds$

2. Para las variables continuas que sigan una distribución no normal se empleó la mediana y el rango intercuartílico. $p50$ ($p25$ - $p75$)

3. Para las variables dicotómicas se empleó la frecuencia y porcentaje. N (%)

5. RESULTADOS

5.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA: SELECCIÓN DE ESTUDIOS

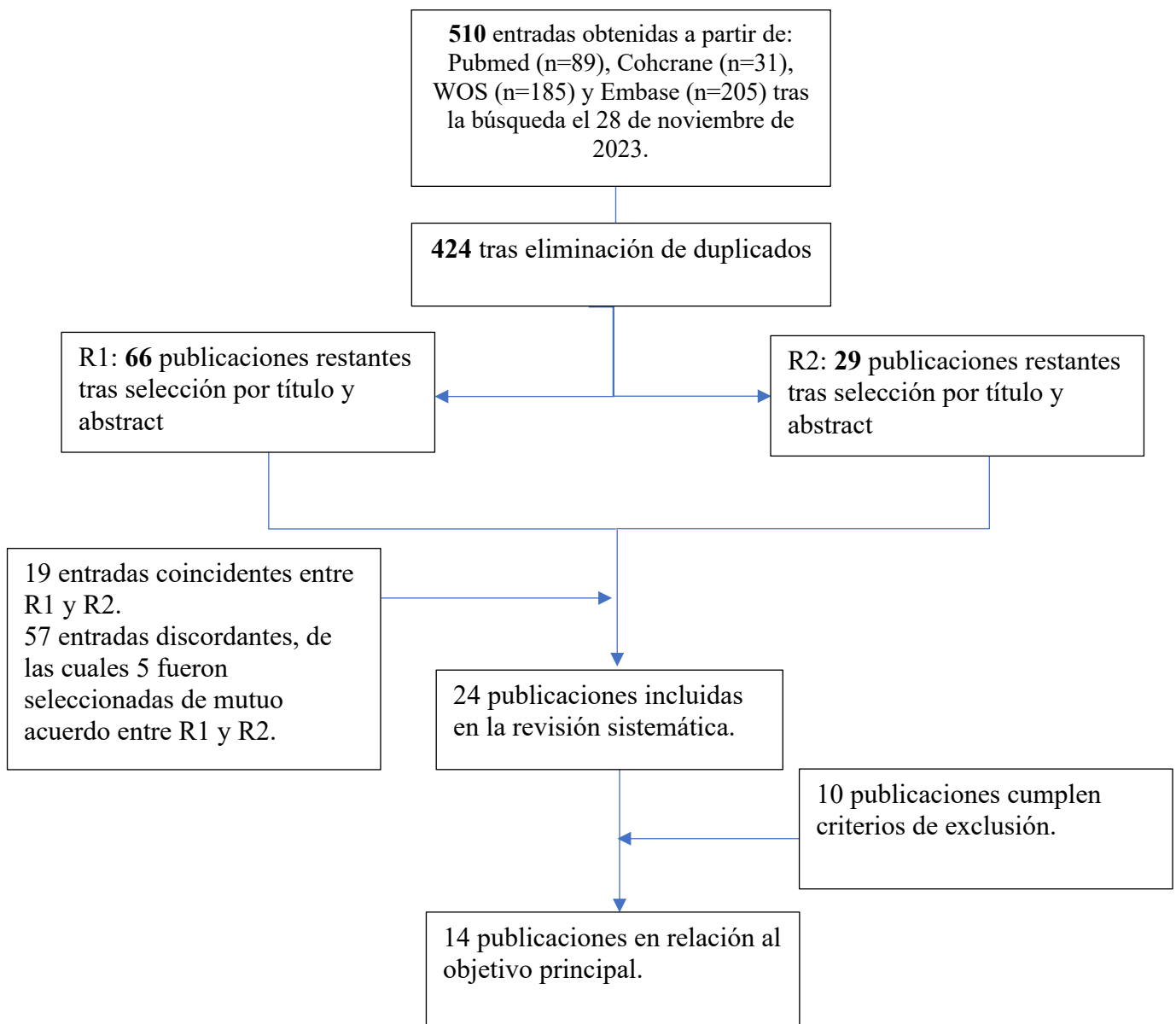


Figura 4: Diagrama de flujo de la revisión sistemática.

Tras la realización de la búsqueda sistemática siguiendo los criterios descritos en el apartado anterior, nos encontramos con 510 entradas obtenidas de las bases de datos de PubMed, Cochrane, WOS y Embase, tras la búsqueda el 28 de noviembre de 2023. Después de la eliminación de duplicados obtuvimos 424 referencias. Tras la selección por título y *abstract* 66 publicaciones fueron seleccionadas por el Revisor 1 y 29 fueron seleccionadas por el Revisor 2. De éstas, 19 eran coincidentes entre R1 y R2; de las entradas discordantes, 5 fueron seleccionadas de mutuo acuerdo. Finalmente fueron seleccionadas 24 referencias susceptibles de ser incluidas en este trabajo, de las cuales, tras la lectura completa de las mismas y su posterior cribado, fueron seleccionadas 14 para el análisis descriptivo. (*Anexo 1: Tabla de exclusión*)

5.2 ESTUDIOS INCLUIDOS

Cumpliendo con los requisitos de inclusión, los estudios de esta revisión sistemática son: cuatro ensayos clínicos (dos de fase 3 y dos de fase 1) (18–21), tres series de casos (22–24) y seis descripciones de casos clínicos (25–30), cuyas características se describen en las siguientes tablas:

Tabla 2: tabla de evidencia de ensayos clínicos

Estudio y NCT	Fase	iJAK	Compa- rador	Duración (semanas)	N	niJAK	nPBO	AIJ	Edad	Mujeres (%)	Evolución (años)	Biológicos	FAMES
<i>Ramanan et al. (2023)</i> NCT03773978	3	BAR	PBO	44	220	82	81	AIJp, AIJoe, AIJae, AIJps	14	69	2.7	si	si
<i>Ruperto et al. (2021)</i> NCT02592434	3	TOF	PBO	44	225	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJps, AIJae	13	75	2.5	si	si
<i>Ruperto et al. (2017)</i> NCT01513902	1	TOF	no	5 días	26	26	-	AIJoe, AIJp, AIJps, AIJae	9.5	65.4	1.4		si
<i>Consolaro et al. (2021)</i> NCT02592434	3	TOF	PBO	44	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJps, AIJae	13	75	2.5	si	si
<i>Brunner et al. (2023)</i> NCT03725007	1	UPA	no	156	57	57	-	AIJp	9.5	78.9			

NCT: number of clinical trial; n: número total de pacientes; PBO: placebo; niJAK: número de pacientes tratados con iJAK; nPBO: número de pacientes tratado con placebo; BAR: baricitinib; TOF: tofacitinib; UPA: upadacitinib; AIJp: AIJ poliarticular; AIJoe: AIJ oligoarticular extendida; AIJae: AIJ artritis-entesis; AIJps: AIJ psoriásica; AIJs: AIJ sistémica.

Tabla 3: tabla de evidencia de series de casos

Estudio	iJAK	Duración	N	niJAK	Tipo AIJ	Edad	Mujeres	Ev (años)	Biológicos	FAMES	Remisión	Parcial	Ineficaz
<i>Maccora et al. (2023)</i>	BARI	12 meses	4	4	AIJps, AIJp(FR+ y FR-)	14	50	5	2	si	3	0	1
<i>Miserochi et al. (2019)</i>	TOFA/BARI	6-13 meses	4	4	AIJo, AIJp, AIJoe	30	75	24.25	4 o 5	si	2	2	0
<i>Pin et al. (2020)</i>	TOFA/BARI, RUXO	15 meses	7 (4 con AIJ)	7	AIJp,	12.5	85.7		2 o 3	si	4	0	0

BARI: baricitinib; TOFA: tofacitinib; RUXO: ruxolitinib; FR: factor reumatoide; niJAK: número de pacientes tratados con iJAK; AIJps: AIJ psoriásica; AIJp: AIJ poliarticular; AIJo: AIJ oligoarticular; AIJoe: AIJ oligoarticular extendida

Tabla 4: evidencia en casos clínicos

Estudio	iJAK	Duración	N	niJAK	Tipo AIJ	Edad	Mujeres	Tiempo evolución	Biológicos	FAMEs	Respuesta
Bader-Meunier et al. (2020)	RUXO	15 meses	1	1	AIJs + af. pulmonar	4	100	3	3 (ANAK, CAN, TOCI)	no (CC)	remisión completa
Baquet-Walscheid et al. (2023)	UPA	4 meses	1	1	AIJoe + uveitis	23	100	21	tofacitinib	no (CC)	remisión completa (artritis y uveitis)
Bauermann et al. (2019)	TOFA	10 meses	1	1	AIJoe + uveitis	22	100	20	5(ADA, RIT, GOL, INF, TOCI)	si (MTX)	remisión completa
Huang et al. (2019)	TOFA	6 meses	1	1	AIJp	13	100	2	etanercept	no (CC)	remisión completa
Tseng et al. (2016)	TOFA	6 meses	1	1	AIJp + colitis	58	100	48	3 (INF, ADA, CERT)	no (CC)	remisión de colitis + buen control de artritis
Zhang et al. (2023)	TOFA	10 meses	1	1	AIJs	5	100	1	tocilizumab	si (MTX)	remisión

ANAK: anakinra; CAN: canakinumab; TOCI: tocilizumab; ADA: adalimumab; RIT: rituximab; GOL: golimumab; INF: infliximab; CERT: certolizumab

5.3 NIVEL DE EVIDENCIA

En esta revisión se evalúa el nivel de evidencia de los estudios según la Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence (*Anexo 2*). Así, y según esta escala, los dos ensayos clínicos randomizados de tofacitinib y baricitinib (18,19) tendrán un nivel de evidencia 2. El ensayo clínico no randomizado de eficacia y seguridad de upadacitinib (21) y el ensayo de fase 1 de tolerancia y seguridad de tofacitinib (20) tendrán un nivel de evidencia 3 y tanto las series de casos (22–24) como los casos clínicos (25–30) tendrán un nivel de evidencia 4.

5.4 RESULTADOS: EFICACIA EN ENSAYOS CLÍNICOS

En esta revisión sistemática se han incluido cuatro ensayos clínicos con una población total de 533 pacientes. De estos ensayos clínicos, dos de ellos son aleatorizados con comparador (placebo). Uno de ellos con baricitinib como fármaco experimental y el otro con tofacitinib. Ambos ensayos incluyen pacientes de entre 2 y 18 años de edad con diagnóstico de artritis idiopática juvenil antes de los 16 años. En el primero están incluidos pacientes con AIJ de curso poliarticular, oligoarticular extendida, asociada a entesitis o psoriásica; y el segundo se dirige a AIJ de curso poliarticular, incluyendo las formas oligoarticular extendida, poliarticular con factor reumatoide positivo o negativo, y sistémica sin sintomatología sistémica activa. (18,19)

El tercer ensayo clínico incluido, estudia la seguridad y tolerancia de tofacitinib en pacientes de entre 2 y 18 años (diagnosticados antes de los 16 años) con AIJ poliarticular con 5 o más articulaciones con inflamación activa en el momento del inicio del estudio.

El cuarto y último, estudia la eficacia y seguridad de upadacitinib en pacientes entre 2 y 18 años con diagnóstico antes de los 16 años de AIJ poliarticular y 5 o más articulaciones con inflamación activa.

Tabla 5: Eficacia en los ensayos clínicos

NCT	Fase	iJAK	Comparador	Duración	N	niJAK	mPBO	Tipo AIJ	Edad (media)	Mujeres (%)	Tiempo ex (años)
NCT03773978	3	BARI	PBO	44	163	82	81	AIJp, AIJoe, AIJae, AIJps	14	69	2.7
NCT03773978	3	BARI	PBO	44	163	82	81	AIJp, AIJoe, AIJae, AIJps	14	69	2.7
NCT03773978	3	BARI	PBO	44	163	82	81	AIJp, AIJoe, AIJae, AIJps	14	69	2.7
NCT03773978	3	BARI	PBO	44	163	82	81	AIJp, AIJoe, AIJae, AIJps	14	69	2.7
NCT03773978	3	BARI	PBO	44	163	82	81	AIJp, AIJoe, AIJae, AIJps	14	69	2.7
NCT02592434	3	TOFA	PBO	44	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	44	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	44	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	18	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	18	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	24	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	24	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	44	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT02592434	3	TOFA	PBO	44	142	72	70	AIJoe, AIJp, AIJs, AIJae	13	75	2.5
NCT03725007	1	UPA	no	12	49	49	-	AIJp	9.5	78.9	-
NCT03725007	1	UPA	no	12	49	49	-	AIJp	9.5	78.9	-
NCT03725007	1	UPA	no	12	49	49	-	AIJp	9.5	78.9	-

Biológicos	FAMEs	Variable	RiJAK	NRiJAK	RPBO	NRPBO	miJAK	SDiJAK	mPBO	SDPBO
Si	Si	JIA-ACR30	55	27	31	50	67%		38%	
Si	Si	JIA-ACR50	52	30	30	51	63%		37%	
Si	Si	JIA-ACR70	44	38	29	52	54%		36%	
Si	Si	JIA-ACR inactive disease	19	63	11	70	27%		14%	
Si	Si	JADAS27					7.2	95%IC (5.2-9.2)	11.5	95%IC (9.5-13.5)
Si	Si	JIA-ACR30	51	21	33	37	71%		47%	
Si	Si	JIA-ACR70	39	33	26	44	54%		37%	
Si	Si	JIA-ACR inactive disease	19	53	12	58	26%		17%	
Si	Si	JADAS10 LDA	34	38	32	38	47.2%		45.7%	
Si	Si	JADAS10 LDA + normal function	17	55	20	50	23.6%		28.6%	
Si	Si	JADAS10 LDA	32	40	21	49	44.4%		30%	
Si	Si	JADAS10 LDA + normal function	23	49	14	56	32%		20%	
Si	Si	JADAS10 LDA	34	38	22	48	47.2%		31.4%	
Si	Si	JADAS10 LDA + normal function	26	46	13	57	36.1%		18.6%	
-	-	JIA-ACR30	45	4	-	-	91.8%			
-	-	JIA-ACR50	44	5	-	-	89.8%			
-	-	JIA-ACR70	34	15	-	-	69.4%			

*RiJAK: pacientes respondedores a iJAK; NRiJAK: pacientes que no responden a iJAK; RPBO: pacientes que responden a placebo; NRPBO: pacientes que no responden a placebo; miJAK: media de pacientes respondedores a iJAK (o porcentaje); SDiJAK: desviación estándar en iJAK; mPBO: media de pacientes respondedores a placebo (o porcentaje); SDPBO: desviación estándar en PBO; JADAS10 LDA: low activity disease.

Las variables utilizadas para medir la respuesta de los pacientes al tratamiento son: por un lado, la JIA-ACR, propuesta por el Colegio Americano de Reumatología (*American College Society*), que incluye una valoración combinada de los siguientes parámetros:

- Número de articulaciones con artritis activa.
- Número de articulaciones con movilidad limitada.
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el médico (con una escala visual analógica con valores entre 0 y 10).
- Evaluación global de la enfermedad realizada por el paciente o su familia con una escala de las mismas características que la anterior.
- Capacidad funcional valorada mediante un cuestionario: *Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ)*
- Reactantes de fase aguda: Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) o proteína C reactiva (PCR).

La JIA-ACR30 requiere que exista al menos un 30% de mejoría en 3 de las 6 variables descritas, sin que empeore más de 1 de las restantes en más de un 30%. De forma análoga se establecen la JIA-ACR50, 70 o 90 con sus respectivos porcentajes de actividad. (1,31)

Por otro lado, la JADAS (*Juvenile Arthritis Disease Activity Score*), aplicable a todas las formas de AIJ excepto a la sistémica, se obtiene de la suma de cuatro componentes:

- Número de articulaciones activas: existen tres versiones: JADAS10, JADAS27, JADAS71.
- Evaluación global de la enfermedad por parte del médico, con la escala analógica de 0 a 10.
- Evaluación global por parte del paciente o de la familia, con la misma escala.
- Reactantes de fase aguda: PCR y VSG.

Así, se identifica el grado de actividad con varios puntos de corte: enfermedad inactiva, enfermedad mínimamente activa, enfermedad moderada y alta actividad de la enfermedad. (1,32)

El primer ensayo clínico, '*Baricitinib in juvenile idiopathic arthritis: an international, phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal, efficacy and safety trial*' de Ramanan et al. busca evaluar la eficacia y seguridad de baricitinib, realizando la fase 3 de su estudio, con placebo como brazo comparador, en pacientes de entre 2 y 18 años (diagnosticados antes de los 16 años) con AIJ poliarticular (FR positivo o negativo), AIJ oligoarticular extendida, AIJ relacionada con entesitis o AIJ psoriásica, y una respuesta inadecuada después de más de 12 semanas de tratamiento o intolerancia a uno o más de los fármacos FAMES clásicos o biológicos.

En este estudio participaron 220 pacientes, los cuales tienen de edad media 14 años, son un 69% de mujeres, y tienen una media de 2.7 años de tiempo de evolución (*tabla 2*). En una primera fase del estudio, durante las 12 primeras semanas, todos los pacientes recibieron al menos una dosis de baricitinib, de los cuales 163 tuvieron una respuesta mínima de JIA-ACR30,

y fueron asignados a un brazo experimental (baricitinib) o comparador (placebo) de forma aleatorizada y con doble ciego.

El tiempo hasta el brote de la enfermedad fue menor de forma significativa en el grupo tratado con placebo (hazard ratio 0.241 [95% CI 0.128–0.453], $p < 0.0001$). La mediana de tiempo hasta el brote fue de 27.14 semanas en el grupo placebo, y no evaluable en el grupo experimental, ya que menos del 50% de los pacientes tuvieron brote. En la semana 44 del estudio, en el grupo tratado con baricitinib ($n=82$), 55 pacientes tuvieron una respuesta JIA-ACR30 (67%), 52 tuvieron una respuesta JIA-ACR70 (54%) y 19 (23%) tuvieron una respuesta JIA con enfermedad inactiva (23%), frente al grupo placebo ($n=81$), en el que 31 pacientes tuvieron una respuesta JIA-ACR30 (38%), 29 pacientes tuvieron una respuesta JIA-ACR70 (36%) y 11 tuvieron una respuesta JIA con enfermedad inactiva (14%).

A su vez, al inicio de la fase de tratamiento con doble ciego, la media de JADAS-27 era de 22.5 en los que fueron asignados a baricitinib y 20.3 en los asignados a placebo. En la semana 44 el valor medio de JADAS-27 en estos grupos era de 7.2 para el grupo baricitinib (95% CI 5.2-9.2) y de 11.5 en el grupo placebo (95% CI 9.5-13.5). (19)

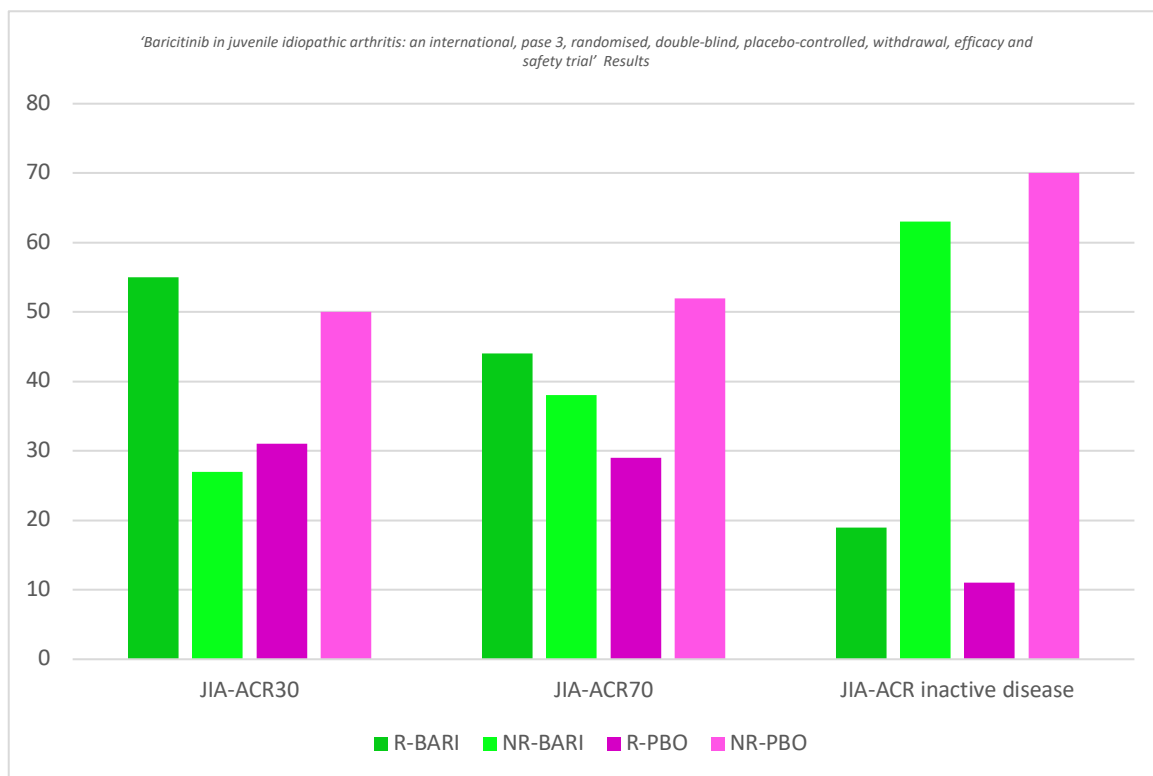


Gráfico 1: n de pacientes R (respondedores) y NR (no respondedores) a tratamiento con BARI (baricitinib) o PBO (placebo) en la semana 44 del estudio (19)

El segundo ensayo, de Ruperto et al. *'Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial'* es un estudio de fase 3 que se centra en pacientes con AIJ de curso poliarticular. Es un estudio aleatorizado y con placebo como grupo comparador. En una primera parte del estudio, durante 18 semanas, 225 pacientes recibieron tofacitinib oral (hasta un máximo de 5mg/2 veces al día). De estos 225 pacientes, 41 eran pacientes con artritis psoriásica o artritis relacionada con entesitis, y se incluyeron para hacer una valoración exploratoria. De los 184 pacientes restantes, aquellos que mostraron una respuesta mínima de JIA-ACR30 pasaron a la segunda parte de aleatorización. 72 pacientes

fueron asignados al grupo experimental y 70 fueron asignados al grupo comparador. Después de 44 semanas, los brotes de enfermedad habían sido significativamente menores en los pacientes tratados con tofacitinib (29% de los pacientes) que en los pacientes tratados con placebo (53%) (hazard ratio 0·46, 95% CI 0·27–0·79; p=0·0031). Además, el tiempo hasta el brote de enfermedad fue significativamente más corto en los pacientes tratados con placebo (de mediana 22.14 semanas) que en los tratados con tofacitinib (no evaluable porque el 71% de los pacientes se mantuvieron estables (hazard ratio 0·46, 95% CI 0·27–0·79; log-rank p=0·0037).

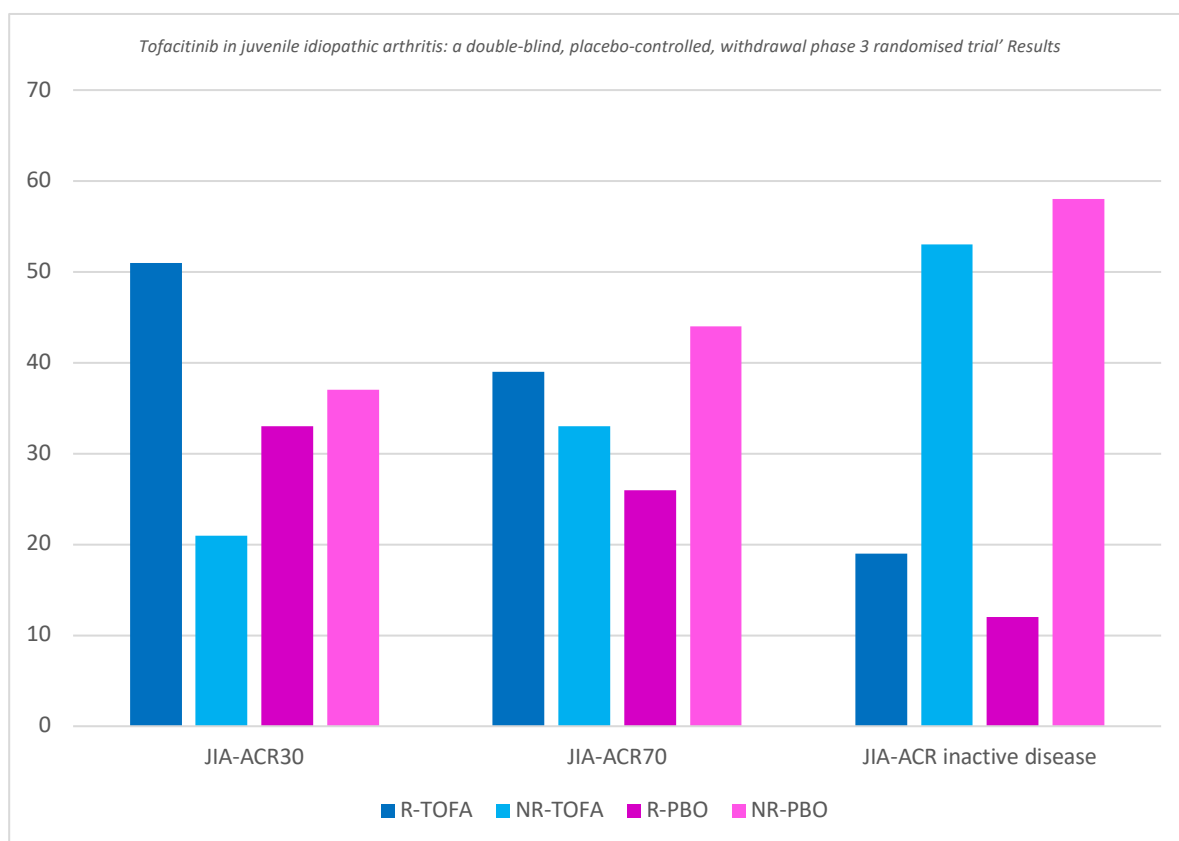


Gráfico 2: n de pacientes R (respondedores) y NR (no respondedores) al tratamiento TOFA (tofacitinib) o PBO (placebo) en la semana 44 del estudio (18)

En la semana 44 del estudio, en el grupo tratado con tofacitinib (n=72), 51 pacientes alcanzaron una respuesta JIA-ACR 30 (71%), 39 tuvieron una respuesta JIA-ACR70 (54%) y 19 tuvieron una respuesta JIA con enfermedad inactiva (26%). En el grupo tratado con placebo (n=70) 33 pacientes tuvieron una respuesta JIA-ACR30 (47%), 26 pacientes tuvieron una respuesta JIA-ACR70 (37%) y 12 pacientes tuvieron una respuesta JIA con enfermedad inactiva (17%). En la semana 44, el criterio JADAS de enfermedad mínimamente activa fue alcanzado por 34 (47%) pacientes del grupo tofacitinib y 23 (33%) pacientes del grupo placebo. El criterio JADAS de enfermedad inactiva fue alcanzado por 13 (18%) pacientes del grupo tofacitinib y 7 (10%) pacientes del grupo placebo. (18,33)

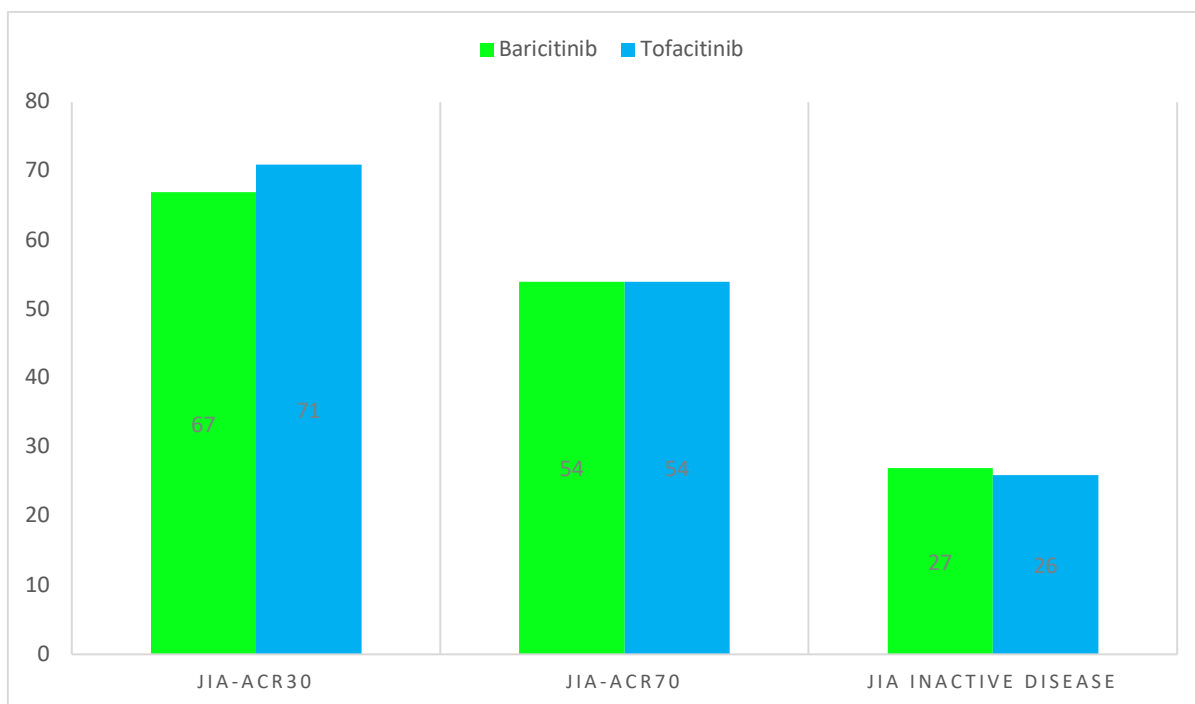


Gráfico 3: gráfico comparativo de porcentaje de pacientes del brazo experimental que responden en ambos estudios (18,19) en la semana 44 y con los criterios JIA-ACR ya mencionados.

El tercer ensayo clínico, de Brunner et al. ‘*Safety and efficacy of upadacitinib for pediatric patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: an interim analysis of an open-label, phase I*’ ofrece información más limitada en el campo de la eficacia al ser una fase 1. Se realiza en pacientes con AIJ poliarticular de entre 2 y 18 años (diagnosticados antes de los 16), siendo la edad media de los pacientes 9.5 años, y el porcentaje de mujeres 78.9%. Se obtiene que de los 49 pacientes tratados con upadacitinib durante 12 semanas, 45 tuvieron una respuesta JIA-ACR30 (91.8%), 44 tuvieron una respuesta JIA-ACR50 (89.8%) y 34 tuvieron una respuesta JIA-ACR70 (69.4%) (21).

5.5 RESULTADOS: SEGURIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS

Para el estudio de seguridad y tolerabilidad de los inhibidores de JAK se ha recogido información tanto de los ensayos de fase tres de tofacitinib y baricitinib, como de los ensayos de fase uno de upadacitinib y de tofacitinib.

En el estudio de fase uno de tofacitinib no hubo ningún efecto adverso grave, y hubo únicamente un efecto adverso que se relacionó con el tratamiento que fue cansancio en un paciente, el cual se resolvió antes de que acabara el estudio. Es importante tener en cuenta que este estudio duró únicamente cinco días e incluía 26 pacientes.

En el estudio de fase uno de upadacitinib no hubo ningún efecto adverso grave durante la primera fase de 7 días. Durante el seguimiento de hasta 156 semanas, se encontraron hasta 52 efectos adversos leves/moderados, siendo los más comunes la infección por COVID-19, infecciones de tracto respiratorio superior, gastroenteritis, pirosis, dolor abdominal y náuseas. Se encontraron 6 efectos adversos graves en el grupo de pacientes de entre 12 y 18 años, que fueron: una infección de tracto superior, una infección oportunista por *Cándida*, tres infecciones por herpes zóster y una linfopenia. Eventos de especial interés fueron una hepato-

esplenomegalia, dos pacientes con AST elevada y otros dos con ALT elevada, elevación de CPK en 6 pacientes y neutropenia en otros dos.

En el estudio de fase 3 de tofacitinib, la mayoría de efectos adversos fueron leves o moderados, y de características similares en el grupo placebo y en el experimental. Se registraron 5 eventos adversos graves en los pacientes tratados con tofacitinib (una neumonía, un empiema epidural y sinusitis en un paciente con historia de reparación de una craneosinostosis, una apendicitis, un quiste pilonidal, y una infección grave por herpes zóster) y 3 en los tratados con placebo.

En el estudio de fase tres de baricitinib, se registraron 6 efectos adversos serios de 220 pacientes en la primera fase; y en la segunda parte se registraron 4 en los 82 pacientes tratados con baricitinib y 2 en los 81 tratados con placebo. De los 4 de los pacientes tratados con baricitinib, hubo un herpes zóster, dos infecciones serias (una por COVID-19 y una gastroenteritis) y un TEP.

Otros eventos adversos de especial interés como eventos cardíacos, perforaciones intestinales, tuberculosis, hipercolesterolemias, tumores o trombosis venosas profundas no fueron registrados en ninguno de estos estudios. No hubo fallecimientos.

5.6 RESULTADOS EN VIDA REAL: SERIES DE CASOS Y CASOS CLÍNICOS

En esta revisión fueron incluidas tres series de casos y seis descripciones de casos clínicos, cuyo número total de pacientes son 18, y son, en la mayoría de casos, pacientes con AIJ resistentes a los tratamientos convencionales o con una evolución desfavorable a pesar de tratamiento.

- En la primera serie de casos se trató con baricitinib a 4 pacientes de entre 13 y 16 años con AIJ poliarticular, siendo la mitad mujeres. Todos habían sido tratados previamente al menos con metotrexato, y algunos de ellos también con fármacos anti-TNF. El tratamiento con baricitinib fue efectivo en tres de los cuatro pacientes, que se mantuvieron en remisión clínica durante al menos los 12 meses de seguimiento después del inicio de tratamiento. (22)
- La segunda serie de casos incluye también a 4 pacientes, de los cuales tres son mujeres. En este caso son pacientes adultos con una media de edad de 30 años, que fueron diagnosticados de AIJ en la infancia y cuya enfermedad no está controlada. Dos de los pacientes tienen diagnóstico de AIJ poliarticular, uno de AIJ oligoarticular y el último de AIJ oligoarticular extendida. Además, todos los pacientes tienen uveítis anterior crónica.
En este caso, la mitad de los pacientes alcanzaron remisión completa tanto de la artritis como de la uveítis, uno tratado con baricitinib y otro con tofacitinib. Los otros dos pacientes tratados con baricitinib alcanzaron remisión de la uveítis, pero su artritis se mantuvo activa. (23)
- En la última serie de casos, se incluyen 7 pacientes de entre 7 y 19 años con múltiples enfermedades inflamatorias refractarias a tratamientos, de los cuales 4 presentan artritis poliarticular entre otros síntomas. Dos de estos pacientes fueron tratados con tofacitinib, uno con baricitinib y otro con ruxolitinib. Todos mostraron una mejoría importante de los síntomas, alcanzando dos de ellos remisión total de la artritis, durante al menos los 15 meses de seguimiento. (24)

Los casos clínicos incluyen pacientes pediátricos y adultos con diagnóstico de AIJ en la infancia, todas mujeres.

- El primer caso es una niña de 4 años diagnosticada de AIJ sistémica a los 12 meses de vida. Es una paciente cortico-dependiente, en la que se probaron tratamientos como anakinra, canakimumab y tocilizumab sin éxito y con importantes reacciones adversas. A los 4 años de edad se decidió probar tratamiento con ruxolitinib (1mg/kg/día) junto con corticoides intravenosos mensuales. En los 15 meses de seguimiento, la paciente mantuvo remisión clínica y se pudo disminuir considerablemente el tratamiento con corticoides. El tratamiento fue bien tolerado. (26)
- El segundo caso es el de una paciente de 23 años, diagnosticada con AIJ oligoarticular extendida con uveítis anterior crónica a los 4 años, de mala evolución y tratada con corticoides y FAMEs clásicos con múltiples recaídas a lo largo de los años. Se trató con tofacitinib, sin éxito, así que se cambió a upadacitinib, con el que alcanzó remisión de la artritis y la uveítis en dos semanas, y así se mantuvo hasta la última revisión 4 meses después. El tratamiento se toleró bien. (27)
- El tercer caso es una paciente de 22 años diagnosticada a los dos de AIJ oligoarticular extendida con una uveítis anterior recurrente y con mala evolución, controlada únicamente con implantes de dexametasona, habiendo fallado todos los tratamientos con FAMEs clásicos y biológicos. Se intentó entonces con tofacitinib (5mg/12h) y se alcanzó remisión completa tanto de la uveítis como de la artritis hasta al menos 10 meses después del inicio de tratamiento. (25)
- El cuarto caso es el de una paciente de 13 años con AIJ sistémica con respuesta mínima a tratamientos con GC, FAMEs clásicos y etanercept. Se trató con tofacitinib oral, alcanzando remisión completa después de 3 meses, sin evidencia de reactivación de la enfermedad hasta 6 meses después. (28)
- El siguiente caso es el de una paciente de 58 años, diagnosticada a los 10 de AIJ poliarticular, que respondió temporalmente a tratamiento con infliximab y posteriormente adalimumab. A los 30 años desarrolló una colitis con diarrea acuosa persistente. Se cambió el biológico a certolizumab, mejorando la artritis pero persistiendo la diarrea, por este motivo se cambió de nuevo a tocilizumab sin mejoría. Por último se probó tratamiento con tofacitinib, mejorando la artritis y la diarrea durante los seis meses de seguimiento. (29)
- El último caso es el de una niña de 5 años, con diagnóstico de AIJ sistémica de un año de evolución, tratada con tocilizumab con buen control durante un período corto de tiempo, así que se trató después con tofacitinib, mejorando su sintomatología e inflamación. Meses después volvió a presentar actividad de la enfermedad, que se controló con otra dosis de tocilizumab. Posteriormente se continuó el tratamiento con tofacitinib y se mantuvo en remisión durante todo el seguimiento. (30)

En todos estos pacientes, tanto en las series de casos como en los casos clínicos, la tolerancia a los inhibidores de JAK fue buena, y no se encontraron efectos adversos relevantes durante el seguimiento de los pacientes.

6. DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática, hemos evaluado exhaustivamente la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. Se han revisado estudios clínicos, series de casos y casos clínicos para evaluar el impacto de estos agentes en pacientes pediátricos con AIJ refractaria a tratamientos convencionales. Resumiendo nuestros hallazgos a lo largo de este trabajo, éstos sugieren que los inhibidores de JAK son fármacos eficaces para el tratamiento de la AIJ (al menos de las formas estudiadas), y que además son fármacos con un perfil de seguridad aceptable. Además, los casos de vida real estudiados sugieren que pueden ser una buena alternativa terapéutica en formas refractarias a otros tratamientos e incluso en manifestaciones extraarticulares como la uveítis anterior.

Nuestro estudio presenta ciertas limitaciones y fortalezas. Una limitación importante es el bajo número de estudios disponibles y la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas, lo que dificultó la realización de un meta-análisis para sintetizar los resultados de manera cuantitativa. Además, el seguimiento a corto plazo en algunos estudios puede limitar nuestra comprensión completa de la eficacia y seguridad a largo plazo de los inhibidores de JAK en esta población. Sin embargo, hay que señalar que nuestra revisión sistemática ha ofrecido una visión integral del tema. Por otro lado, entre las fortalezas de nuestro estudio se encuentra el hecho de que ha sido una revisión extensa que ha incluido varias bases de datos (PubMed, Cochrane, Embase y WOS) así como la revisión de los abstracts de congresos relevantes como EULAR y ACR. Además, hemos revisado casos en la vida real que, a pesar de sus limitaciones, proporcionan información sobre lo que ocurre en poblaciones menos seleccionadas que las de los ensayos clínicos.

A la hora de discutir los resultados encontrados, es importante considerar las indicaciones ya aprobadas tanto para tofacitinib como para baricitinib. Tofacitinib tiene indicación por la FDA para AIJ poliarticular y por la EMA para AIJ poliarticular y AIJ psoriásica. Baricitinib tiene indicación para pacientes pediátricos únicamente por la EMA, para AIJ poliarticular, AIJ psoriásica y AIJ relacionada con entesitis (16). Aunque ambos tienen ya indicación para estos pacientes, son para casos en los que ha fracasado la terapia convencional o para pacientes intolerantes a otros tratamientos. Aun teniendo ya estas indicaciones, es importante seguir estudiando otros inhibidores de JAK como upadacitinib, filgotinib o ruxolitinib, que pueden ser también seguros y eficaces en pacientes pediátricos. Hay en marcha otros ensayos clínicos para estos: un estudio multicéntrico para analizar eficacia y seguridad de filgotinib en niños y adolescentes entre 8 y 18 años (NCT06222034), otro estudio multicéntrico para analizar eficacia y seguridad de upadacitinib en pacientes menores de 18 años con AIJ poliarticular (NCT03725007) y un estudio aleatorizado que compara upadacitinib con un brazo de tocilizumab de referencia en pacientes con AIJ sistémica menores de 18 años (NCT05609630).

En los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, los resultados muestran una mejoría clínicamente relevante en medidas de la actividad de la enfermedad (JIA-ACR y JADAS27) y calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes tratados con baricitinib o tofacitinib en comparación con los tratados con placebo, además de que no se encontraron nuevos riesgos de seguridad. Las tasas de eventos adversos fueron similares entre ambos grupos de tratamiento en el estudio de tofacitinib, y si bien, en el de baricitinib las tasas de infecciones fueron más altas en el grupo tratado con baricitinib que en el placebo, el perfil de seguridad en la población

pediátrica fue consistente con el de adultos. Se sugiere un equilibrio favorable entre riesgos y beneficios para el uso de baricitinib y tofacitinib en pacientes con AIJ. (18, 19)

En resumen, ambos estudios respaldan la eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK, tanto baricitinib como tofacitinib, en el tratamiento de la artritis idiopática juvenil. Estos resultados son alentadores para proporcionar opciones de tratamiento oral para niños y adolescentes con AIJ, siendo ésta una población en la que la vía de administración del medicamento es un factor importante a tener en cuenta a la hora de elegirlo, aunque se necesitan más estudios a largo plazo para confirmar estos hallazgos y evaluar la seguridad a largo plazo de estos medicamentos.

En esta revisión se analizaron también tres series de casos y seis descripciones de casos clínicos, abarcando un total de 18 pacientes con artritis idiopática juvenil (AIJ), la mayoría de los cuales eran resistentes a tratamientos convencionales o presentaban una evolución desfavorable a pesar de la terapia. Los resultados sugieren que los inhibidores de JAK, como baricitinib, tofacitinib y ruxolitinib, demostraron ser efectivos en el control de la enfermedad en una variedad de subtipos de AIJ, incluidos casos poliarticulares, oligoarticulares y sistémicos, así como aquellos con complicaciones como uveítis crónica. Se observó remisión clínica y de la uveítis en varios pacientes, y la tolerancia a estos tratamientos fue generalmente buena, con pocos efectos adversos significativos reportados durante el seguimiento. Estos hallazgos sugieren que los inhibidores de JAK pueden representar una opción terapéutica prometedora para los casos resistentes de AIJ. En particular, existe evidencia que respalda su eficacia en formas graves de la enfermedad, como la AIJ sistémica, donde las vías de señalización de JAK desempeñan un papel crucial en la patogénesis. Asimismo, los resultados sugieren que los inhibidores de JAK podrían ser beneficiosos en el tratamiento de manifestaciones extraarticulares de la AIJ, como la uveítis, donde se ha observado respuesta en casos refractarios. (22-30)

En resumen, nuestra revisión destaca el potencial de los inhibidores de JAK como una opción terapéutica importante en el manejo de la artritis idiopática juvenil, además de ser una terapia más asequible tanto en el aspecto económico como en la vía de administración al ser de vía oral. Si bien existen limitaciones en la evidencia disponible, los resultados sugieren que estos agentes pueden ofrecer beneficios significativos en el control de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes pediátricos con AIJ. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos a largo plazo y establecer el papel exacto de los inhibidores de JAK en diferentes subtipos y manifestaciones de la AIJ.

7. CONCLUSIONES

Las conclusiones más destacadas que obtuvimos de nuestro trabajo son las siguientes:

- La eficacia y seguridad de los inhibidores de JAK, como baricitinib y tofacitinib, en pacientes con AIJ han sido respaldadas por esta revisión sistemática.
- La vía oral y la accesibilidad económica de los inhibidores de JAK los convierte en una opción terapéutica atractiva para niños y adolescentes con AIJ.
- Los casos clínicos revisados apoyan la eficacia de los inhibidores de JAK en pacientes con AIJ resistente, mostrando remisión clínica y de complicaciones como la uveítis.
- Aunque las indicaciones de tofacitinib y baricitinib abarcan algunos subtipos de AIJ, se necesitan más estudios para explorar la eficacia de otros inhibidores de JAK en pacientes pediátricos.
- Los eventos adversos asociados a estos inhibidores fueron comparables a los grupos de placebo en los estudios analizados, con tasas aceptables de seguridad en la población pediátrica; sin embargo, son necesarios más estudios con un seguimiento a largo plazo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Arocena J de I, Gascón CU. Artritis idiopática juvenil. Criterios de clasificación. Índices de actividad.
2. Zaripova LN, Midgley A, Christmas SE, Beresford MW, Baildam EM, Oldershaw RA. Juvenile idiopathic arthritis: from aetiopathogenesis to therapeutic approaches. *Pediatr Rheumatol Online J*. 23 de agosto de 2021;19(1):135.
3. Petty RE, Southwood TR, Manners P, Baum J, Glass DN, Goldenberg J, et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J Rheumatol*. febrero de 2004;31(2):390-2.
4. Barut K, Adrovic A, Şahin S, Kasapçopur Ö. Juvenile Idiopathic Arthritis. *Balk Med J*. 5 de abril de 2017;34(2):90-101.
5. Sociedad Española de Reumatología (SER). Tratado de enfermedades reumáticas. 2ª Edición. España: Editorial Médica Panamericana, S. A.; 2022.
6. Cuadros EN, Zavala RG, Rego GDC. Síndrome de activación macrofágica.
7. Mancheño BB. Protocolo de seguimiento y tratamiento de la uveítis asociada a la artritis idiopática juvenil.
8. Clarke SLN, Sen ES, Ramanan AV. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Pediatr Rheumatol Online J*. 27 de abril de 2016;14(1):27.
9. Bou R, Adán A, Borrás F, Bravo B, Calvo I, De Inocencio J, et al. Clinical management algorithm of uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: interdisciplinary panel consensus. *Rheumatol Int*. mayo de 2015;35(5):777-85.
10. Angeles-Han ST, Ringold S, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Screening, Monitoring, and Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis–Associated Uveitis. *Arthritis Care Res*. junio de 2019;71(6):703-16.
11. Onel KB, Horton DB, Lovell DJ, Shenoi S, Cuello CA, Angeles-Han ST, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Oligoarthritis, Temporomandibular Joint Arthritis, and Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. abril de 2022;74(4):553-69.
12. Ringold S, Angeles-Han ST, Beukelman T, Lovell D, Cuello CA, Becker ML, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Treatment of Juvenile Idiopathic Arthritis: Therapeutic Approaches for Non-Systemic Polyarthritis, Sacroiliitis, and Enthesitis. *Arthritis Care Res*. junio de 2019;71(6):717-34.
13. Maccora I, Land P, Miraldi Utz V, Angeles-Han ST. Therapeutic potential of JAK inhibitors in juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2023;19(7):689-92.
14. Kerrigan SA, McInnes IB. JAK Inhibitors in Rheumatology: Implications for Paediatric Syndromes? *Curr Rheumatol Rep*. 8 de noviembre de 2018;20(12):83.
15. Verweyen EL, Schulert GS. Interfering with interferons: targeting the JAK-STAT pathway in complications of systemic juvenile idiopathic arthritis (SJIA). *Rheumatology*. 2 de marzo de 2022;61(3):926-35.
16. Melki I, Frémond ML. JAK Inhibition in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA): Better Understanding of a Promising Therapy for Refractory Cases. *J Clin Med*. 14 de julio de 2023;12(14):4695.
17. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*.

18. Ruperto N, Brunner HI, Synoverska O, Ting TV, Mendoza CA, Spindler A, et al. Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis: a double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase 3 randomised trial. *Lancet*. 2021;398(10315):1984-1996.
19. Ramanan A, Dit Maire PQ, Okamoto N, Meszaros G, Araujo J, Wang Z, et al. Baricitinib in Juvenile Idiopathic Arthritis: a Phase 3, Double-Blind, Placebo-Controlled, Withdrawal, Efficacy and Safety Study. *Arthritis Rheumatol*. 2022;74:4385-4387.
20. Ruperto N, Brunner HI, Hazra A, Stock T, Wang R, Mebus C, et al. Pharmacokinetics, safety and tolerability of tofacitinib in paediatric patients from two to less than eighteen years of age with juvenile idiopathic arthritis. *Pediatr Rheumatol*. 2017;15.
21. Brunner H, Horneff G, Foeldvari I, Anton J, Mohamed ME, Qian Y, et al. OP0164 SAFETY AND EFFICACY OF UPADACITINIB FOR PEDIATRIC PATIENTS WITH POLYARTICULAR COURSE JUVENILE IDIOPATHIC ARTHRITIS: AN INTERIM ANALYSIS OF AN OPEN-LABEL, PHASE 1 TRIAL. En: Scientific Abstracts [Internet]. BMJ Publishing Group Ltd and European League Against Rheumatism; 2023 [citado 29 de marzo de 2024]. p. 108.2-109. Disponible en: <https://ard.bmj.com/lookup/doi/10.1136/annrheumdis-2023-eular.3987>
22. Maccora I, Oliverio T, Pagnini I, Marrani E, Mastrolia MV, Simonini G. Baricitinib for juvenile idiopathic arthritis: a monocentric case series. *Ann Rheum Dis*. julio de 2023;82(7):994-5.
23. Miserocchi E, Giuffre C, Cornalba M, Pontikaki I, Cimaz R. JAK inhibitors in refractory juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis. *Clin Rheumatol*. marzo de 2020;39(3):847-51.
24. Pin A, Tesser A, Pastore S, Moressa V, Valencic E, Arbo A, et al. Biological and Clinical Changes in a Pediatric Series Treated with Off-Label JAK Inhibitors. *Int J Mol Sci*. 20 de octubre de 2020;21(20).
25. Bauermann P, Heiligenhaus A, Heinz C. Effect of Janus Kinase Inhibitor Treatment on Anterior Uveitis and Associated Macular Edema in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2019;27(8):1232-4.
26. Bader-Meunier B, Hadchouel A, Berteloot L, Polivka L, Béziat V, Casanova JL, et al. Effectiveness and safety of ruxolitinib for the treatment of refractory systemic idiopathic juvenile arthritis like associated with interstitial lung disease : a case report. *Ann Rheum Dis*. febrero de 2022;81(2):e20.
27. Baquet-Walscheid K, Heinz C, Rath T, Scheel M, Heiligenhaus A. Beneficial Effect of Upadacitinib in an Adult Patient with Juvenile Idiopathic Arthritis-associated Uveitis after Unsatisfactory Response to Tofacitinib: A Case Report. *Ocul Immunol Inflamm*. julio de 2023;31(5):1079-80.
28. Huang Z, Lee PY, Yao X, Zheng S, Li T. Tofacitinib Treatment of Refractory Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis. *Pediatrics*. mayo de 2019;143(5).
29. Tseng B, Amighi A, Bradford K, Wang HL, Getzug TE, Brahn E. Tofacitinib Response in Juvenile Idiopathic Arthritis (JIA) and Collagenous Colitis. *Jcr-J Clin Rheumatol*. diciembre de 2016;22(8):446-8.
30. Zhang Y, Ru J, Zhang J. Sequential Tocilizumab and Tofacitinib Treatment for Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: a Case Report. *Rheumatol Ther*. febrero de 2023;10(1):293-300.
31. Giannini EH, Ruperto N, Ravelli A, Lovell DJ, Felson DT, Martini A. Preliminary definition of improvement in juvenile arthritis. *Arthritis Rheum*. julio de 1997;40(7):1202-9.
32. Nordal E, Zak M, Berntson L, Aalto K, Lahdenne P, Peltoniemi S, et al. Juvenile Arthritis Disease Activity Score (JADAS) based on CRP; validity and predictive ability in a

Nordic population-based setting. *Pediatr Rheumatol Online J.* 14 de septiembre de 2011;9(Suppl 1):P155.

33. Consolaro A, Lovell DJ, Synoverska O, Abud Mendoza C, Spindler A, Vyzhga Y, et al. Achievement of controlled disease and normal physical function in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis receiving tofacitinib: a post hoc analysis of data from a phase 3, randomized withdrawal trial. *Pediatr Rheumatol.* 2021;19(SUPPL 1).

9. ANEXOS

Anexo 1: Tabla de estudios excluidos de la revisión sistemática tras lectura completa.

Tabla de estudios excluidos de la revisión sistemática		
Autor y año	Estudio	Motivo de exclusión
Sarah L. N. Clarke (2021)	Tofacitinib in juvenile idiopathic arthritis	Opinión de experto
Guillard et al. (2022)	JAK inhibitors in difficult-to-treat adult-onset Still's disease and systemic-onset juvenile idiopathic arthritis	Pacientes adultos excluidos
Rahman et al. (2022)	Efficacy and safety of tofacitinib in the treatment of refractory cases of polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: A study from Bangladesh	Tipo de estudio excluido (observacional prospectivo)
Alzaid et al. (2022)	Janus Kinase (JAK) Inhibitors For Rheumatoid Arthritis (RA) In Paediatric	Tipo de estudio excluido (revisión narrativa)
Micheroli et al. (2022)	Joint-specific responses to tofacitinib in JIA: a post HOC analysis of the open-label period of a phase 3 clinical trial	No aporta información
Grainne M. Murray, William D. Renton (2022)	Tofacitinib for juvenile idiopathic arthritis	Opinión de expertos
Eileen C. Rife (2023)	Janus kinase inhibition in juvenile idiopathic arthritis	Opinión de experto

Ruperto et al. (2021)	Impact of concomitant methotrexate use and prior bdmard exposure on tofacitinib efficacy and safety in patients with polyarticular course juvenile idiopathic arthritis: post hoc analysis of a phase 3 withdrawal study	No aporta información.
Tingyan et al (2023)	JAK inhibitors in systemic juvenile idiopathic arthritis	Tipo de estudio excluido (retrospectivo)
Vong et al. (2020)	Tofacitinib population pharmacokinetics in children with juvenile idiopathic arthritis: a pooled analysis of data from three clinical studies.	Extracción de datos imposible

Anexo 2: Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n-of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

* Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size.

** As always, a systematic review is generally better than an individual study.

How to cite the Levels of Evidence Table

OCEBM Levels of Evidence Working Group*. "The Oxford 2011 Levels of Evidence".

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

* OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson