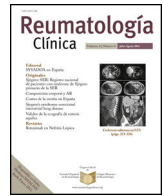




Sociedad Española
de Reumatología -
Colegio Mexicano
de Reumatología

Reumatología Clínica

www.reumatologiaclinica.org



Original

Inhibidores de receptores JAK quinasa e infección por virus varicela zoster en pacientes con artritis reumatoide. Revisión sistemática de la literatura



Carmen Olga Sánchez González^{a,*} y Juan Carlos Nieto González^b

^a Sección de Reumatología, Hospital Universitario del Sureste, Arganda del Rey, Madrid, España

^b Servicio de Reumatología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 23 de enero de 2021

Aceptado el 10 de junio de 2021

On-line el 9 de octubre de 2021

Palabras clave:

Artritis reumatoide
Inhibidores de JAK
Herpes zoster

R E S U M E N

Objetivos: El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la infección por herpes zoster (HZ) publicada en los ensayos clínicos fase II y fase III de pacientes con AR en tratamiento con inhibidores de JAK (iJAK). **Material y métodos:** Revisión sistemática de la literatura que evalúa la incidencia de HZ publicada en los ensayos clínicos de los distintos iJAK comercializados o en estudio.

Resultados: Las tasas de HZ variaron entre el 1,51 y 20,22. Los resultados se expresaron principalmente en porcentaje de eventos. Los estudios más recientes categorizaron mejor la incidencia de HZ y su gravedad.

Conclusión: Los iJAK se asocian a mayor riesgo de HZ. Aunque las tasas de HZ de los iJAK selectivos de JAK1 son menores, son necesarios más estudios que confirmen estos resultados.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

JAK Kinase Inhibitors and Varicella Zoster Virus Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis. Systematic Review of the Literature

A B S T R A C T

Objectives: JAK kinase inhibitors (JAKi) are a new therapeutic option in the treatment of rheumatoid arthritis, but they are not without risks, especially the incidence of herpes zoster (HZ).

Material and methods: Systematic literature review that evaluates the incidence of HZ published in the clinical trials of the different JAKis marketed or under study.

Results: The HZ rates ranged between 1.51 and 20.22. The results were expressed mainly as a percentage of events. The most recent studies better categorized the incidence of HZ and its severity.

Conclusion: JAKis are associated with an increased risk of HZ. Although the HZ rates of the selective JAK1 JAKis are lower, more studies are needed to confirm these results.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

Keywords:

Rheumatoid arthritis
JAK inhibitors
Herpes zoster

Introducción

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad inflamatoria sistémica crónica que tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes. El objetivo terapéutico de la AR es conseguir

la remisión o la mínima actividad inflamatoria de la enfermedad, para lo que se recomienda realizar un diagnóstico precoz e iniciar tratamiento de forma temprana^{1,2}.

Para alcanzar la remisión o la baja actividad disponemos de un amplio arsenal terapéutico que incluye los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FAME) sintéticos convencionales (FAMEsc), con el metotrexato como máximo exponente; los FAME biológicos (FAMEb), como los anticuerpos monoclonales o proteínas de fusión dirigidos a moléculas

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: colga.sanchez@salud.madrid.org (C.O. Sánchez González).

Tabla 1
Inhibidores de JAK quinasa disponibles y en estudio en artritis reumatoide

Fármaco	Nombre comercial	Nombre estudio	Diana	Desarrollo
Tofacitinib	Xeljanz®	CP-690,550	JAK1, JAK3	Disponible
Baricitinib	Olumiant®	LY3009104	JAK1, JAK2	Disponible
Upadacitinib	Rinvoq®	ABT-494	JAK1	Disponible
Filgotinib		GLPG0634	JAK1	Fase III
Peficitinib		ASP015K	JAK1, JAK3	Fase III
Decernotinib		VX-509	Pan-JAK	Fase IIb completada

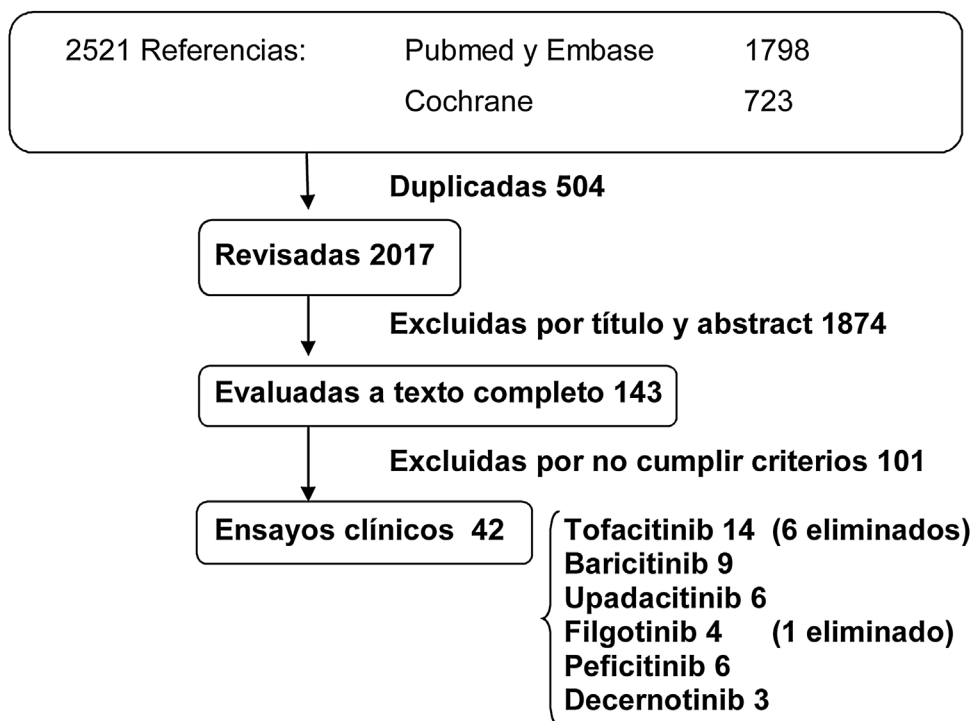


Figura 1. Diagrama de flujo de estudios.

Tabla 2
Estudios tofacitinib

	Autor, año	Fase estudio, población Duración media AR (años)	Duración estudio	Pacientes, n	Dosis fármaco mg (n.º pacientes), placebo	Herpes zoster (%)	Tasa eventos por 100 pacientes-año	Calidad de la evidencia
1	Kremer, 2009	IIb, Internacional 8,7-10,2	12 semanas	264	5 (61) 10 (69) 30 (69) Placebo (65)	1 (1,6) 2 (2,9) 2 (2,9) 1 (1,5)	6,55 11,6 11,6 6,15	Alta
2	Van Vollenhoven, 2012 ORAL-STANDARD ¹¹	III, Internacional 6,9-9,0	52 semanas	717	Placebo (108) 5 (204) 10 (201) Adalimumab (204)	1 (1) 6 (3) 12 (6) 5 (2,5)	1 6 12 5	Alta
3	Kremer, 2013 ORAL-SYNC ¹²	III, Internacional 8,1-10,2	52 semanas	792	Placebo (159) 5 (315) 10 (318)	0 0 1 (0,3)	0 0 0,31	Alta
4	Lee, 2014 ORAL-START ¹³	III, Internacional 2,7-3,4	24 meses	956	5 (373) 10 (397) Metotrexato (186)	13 (3,5) 18 (4,5) 2 (1,1)	6,97 9,07 2,15	Alta
5	Fleishmann, 2017 ORAL-STRATEGY ¹⁴	III, IV, Internacional 5,4-6,1	12 meses	1.152	5 (386) 5 + Mtx (378) Ada + Mtx (388)	5 (1) 10 (2) 6 (1)	5,18 10,58 6,18	Alta
6	Li, 2018 ¹⁵	OLE, China 6,4-9,5	12 meses	408	5 (86) 10 (86) Placebo (44)	8 (5,2) 3 (7,7) 0	1,72 1,51 0	Alta
7	Van der Heijde, 2019	III, Internacional 8,8-9,5	24 meses	797	5 (321) 10 (316) Placebo (160)	24 (7) 33 (10) 11 (6)	14,95 20,88 13,75	Alta
8	Wollenhaupt, 2019 ¹⁶	OLE, Internacional 7,7-8,6	9,5 años	4.481	5 (1123) 10 (3358)	119 (10,6) 386 (11)	2,56 3,36	Alta

Tabla 3
Estudios sobre baricitinib

Autor, año	Fase estudio, población Duración media AR (años)	Duración estudio	Pacientes, n	Dosis fármaco mg (n.º pacientes), placebo	Herpes zoster (%)	Tasa eventos por 100 pacientes-año	Calidad de la evidencia
1	Keystone, 2015	IIb, Internacional 5,3-6,6	299	Placebo (98) 1 (49) 2 (52) 4 (52) 8 (50)	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	Alta
2	Tanaka, 2016	IIb, Japón 5,06-6,32	145	Placebo (49) 1 (24) 2 (24) 4 (24) 8 (24)	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	Alta
3	Genovese, 2016 RA-BEACON ¹⁷	III, Internacional 14	527	Placebo (176) 2 (174) 4 (177)	2 (1) 2 (1) 7 (4)	2,27 2,3 7,91	Alta
4	Taylor, 2017 RA-BEAM ¹⁸	III, Internacional 10	1.307	Placebo (488) 4 (487) Adalimumab (330)	2 (0,4) 11 (2) 5 (1,5)	0,41 2,25 1,51	Alta
5	Fleishmann, 2017 RA-BEGIN ¹⁹	III, Internacional 1,3-1,9	584	Mtx (210) 4 (159) 4 + mtx (215)	2 (0,9) 4 (2,5) 5 (2,3)	0,95 2,51 2,36	Alta
6	Dougados, 2017 RA-BUILD ²⁰	III, Internacional 7-8	684	2 (229) 4 (227) Placebo (228)	4 (1,7) 3 (1,3) 0	3,49 2,64 0	Alta
7	Keystone, 2018 ²¹	OLE, Internacional 5,3-6,6	201	4 (169) 8 (32)	7 (4) 3 (9)	2,84 1,22	Alta
8	Tanaka, 2018	III, Internacional 1,3-10	353	4 Begin 104 4 Beam 249	8 (7,7) 7 (2,8)	15,38 5,62	Alta
9	Tanaka, 2018 ²²	OLE, Japón 5,5-5,9	142	4 (71) 8 (71)	5 (7) 6 (9)	5,63 6,76	Alta

extracelulares, y los más recientemente incorporados FAME sintéticos dirigidos (FAMEsd), los inhibidores de la Janus quinasa (iJAK)^{1,2}.

Los iJAK actúan a nivel intracelular inhibiendo de forma reversible la señal del receptor JAK, una proteína dimérica, vía transductor y activador de la transcripción (STAT) que forma parte de la respuesta inmune. Existen cuatro proteínas que componen los receptores sobre los que pueden actuar estos fármacos inhibiendo su función: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2.

Existen actualmente aprobados 3 iJAK para el tratamiento de AR con actividad inflamatoria moderada o alta: tofacitinib, que inhibe JAK1, JAK3 y, en menor medida, JAK2, aprobado desde 2012; baricitinib, que inhibe JAK1 y JAK2, aprobado desde 2017, y upadacitinib, inhibidor selectivo de JAK1, aprobado en 2019 en Estados Unidos y en 2020 en Europa. En fase de desarrollo se encuentran: filgotinib, inhibidor selectivo de JAK1; peficitinib, inhibidor de pan-JAK, y decernotinib, inhibidor selectivo de JAK3 (y en menor medida de JAK1)³⁻⁵. La **tabla 1** muestra todos los iJAK citados.

En los estudios de desarrollo de los iJAK se han identificado efectos adversos comunes entre las diferentes moléculas y diferenciadores con respecto a los FAMEsc y FAMEb, como son los eventos tromboticos y los herpes zoster (HZ). La reactivación del virus de varicela zoster, con la consiguiente aparición de HZ, se ha confirmado con todos los iJAK, y aunque se conoce que la incidencia es mayor en población japonesa, se desconoce el mecanismo por el cual los iJAK aumentan el riesgo de reactivación de HZ⁶.

Objetivo del estudio

El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la infección por HZ publicada en los ensayos clínicos fase II y fase III de pacientes con AR en tratamiento con iJAK^{7,8}.

Material y métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en la literatura utilizando Medline, Embase y Cochrane. Se estableció como fecha límite de búsqueda el 31 de diciembre de 2019, y se incluyeron exclusivamente artículos en inglés. Se buscaron los mismos términos y fármacos en las 3 bases: «rheumatoid arthritis», «herpes zoster», «JAK inhibitor», «tofacitinib», «baricitinib», «upadacitinib», «filgotinib», «peficitinib» y «decernotinib».

Con el objetivo de obtener la mayor homogeneidad posible entre los estudios se decidió incluir ensayos clínicos fase II y fase III, así como sus estudios de extensión. Se excluyeron resúmenes de congresos, series de casos y registros de práctica clínica.

Los criterios de inclusión para los estudios disponibles fueron los siguientes:

- Pacientes diagnosticados de AR según los criterios del Colegio Americano de Reumatología y/o criterios EULAR^{9,10}.
- Fármacos evaluados: tofacitinib, baricitinib, upadacitinib, filgotinib, peficitinib o decernotinib, todos comparados con placebo.
- Estudios que incluyeran datos de seguridad sobre infección por HZ.

La búsqueda bibliográfica fue realizada por una investigadora con un formulario que contenía las especificaciones de los criterios previamente definidos de selección y exclusión; en caso de duda, se revisó y decidió por consenso con un segundo investigador. Se analizó la calidad de la evidencia de los estudios seleccionados para el análisis mediante las recomendaciones GRADE (*Grading the Quality of Evidence and Assessment of Recommendations*). Para evaluar la calidad de la evidencia se tuvo en cuenta el diseño del estudio, el tiempo de seguimiento (al menos 24 semanas) y la forma de expresar la aparición de HZ (tasa por cada 100 pacientes/año).

El objetivo principal de nuestro estudio fue evaluar la tasa de infección por HZ en función de las dosis del fármaco administrado,

Tabla 4
Estudios sobre upadacitinib y filgotinib

	Autor, año	Fase estudio, población Duración media AR (años)	Duración estudio	Pacientes, n	Dosis fármaco mg (n.º pacientes), placebo	Herpes zoster (%)	Tasa eventos por 100 pacientes-año	Calidad de la evidencia
<i>Upadacitinib</i>								
1	Kremer, 2016 BALANCE I	IIb, Internacional 10,9-12,3	12 semanas	276	Placebo (56) 3 (55) 6 (55) 12 (55) 18 (55)	2 (4) 1 (2) 0 1 (2) 1 (2)	14,28 7,27 0 7,27 7,27	Alta
2	Genovese, 2016 BALANCE II	IIb, Internacional 3,9-9,3	12 semanas	299	Placebo (50) 3 (50) 6 (50) 12 (50) 18 (50) 24 (49)	0 1 (2) 0 0 0 2 (4)	0 8 0 0 0 16,32	Alta
3	Genovese, 2018 SELECT-BEYOND ²³	III, Internacional 12,4-14,5	24 semanas	499	Placebo (169) 15 (165) 30 (165)	2 (1) 3 (2) 6 (3,6)	2,37 3,63 7,27	Alta
4	Burmester, 2018 SELECT-NEXT ²⁴	III, Internacional 7,2-7,3	12 semanas	661	Placebo (221) 15 (221) 30 (219)	1 (0,4) 1 (0,4) 2 (0,9)	1,81 1,81 3,65	Alta
5	Smolen, 2019 SELECT-MONOTHERAPY ²⁵	III, Internacional 5,8-7,5	14 semanas	648	Mtx (216) 15 (217) 30 (215)	1 (0,5) 3 (1,4) 6 (2,8)	1,85 5,53 11,16	Alta
6	Fleishmann 2019, SELECT-COMPARE ²⁶	III, Internacional 8	48 semanas	1.629	Placebo (651) 15 (651) Adalimumab (327)	3 (0,5) 5 (0,8) 1 (0,3)	0,92 1,53 0,61	Alta
<i>Filgotinib</i>								
1	Westhovens, 2017 DARWIN I	IIb, Internacional 7-8	24 semanas	594	Placebo (86) 50 (168) 100 (170) 200 (170)	1 (1,2) 1 (0,6) 0 3 (1,8)	2,32 1,19 0 3,53	Alta
2	Kavanaugh, 2017 DARWIN II ²⁷	IIb, Internacional 9-10	24 semanas	283	Placebo (72) 50 (72) 100 (60) 200 (59)	0 1 (1,4) 0 0	0 2,77 0 0	Alta
3	Genovese, 2019 FINCH 2 ²⁸	III, Internacional 9,8-10,3	24 semanas	448	200 (147) 100 (153) Placebo (148)	2 (1,4) 2 (1,3) 0	2,72 2,61 0	Alta

así como con placebo. En caso de que el estudio aportara frecuencias en forma de porcentaje, se realizó una estimación de la tasa de incidencia mediante el número de HZ, de pacientes incluidos y el tiempo de duración del ensayo clínico.

Resultados

La búsqueda resultó en un total de 2.521 publicaciones. Se eliminaron 504 referencias duplicadas, y de las 2.017 referencias restantes se eliminaron las que no cumplían los criterios del estudio mediante una revisión por título y abstract. Se revisaron 143 publicaciones a texto completo que cumplían los criterios de selección y se incluyeron un total de 42 ensayos clínicos (fig. 1).

Se seleccionaron 14 ensayos clínicos de tofacitinib (4 fase II, 8 fase III y 2 estudios de extensión); 9 ensayos clínicos de baricitinib (2 fase II, 5 de fase III y 2 estudios de extensión); 6 ensayos clínicos de upadacitinib (2 fase II y 4 fase III); 4 ensayos clínicos de filgotinib (3 fase II y 1 fase III); 6 ensayos clínicos de peficitinib (3 fase II, 2 fase III y un estudio de extensión), y 3 ensayos clínicos de fase II de peficitinib. En los ensayos clínicos de estos fármacos se ha identificado un mayor número de infecciones oportunistas por virus varicela zoster en comparación con placebo. En el análisis final se descartaron los ensayos clínicos que no aportaban información sobre infección por HZ o lo hacían de forma insuficiente. Se eliminaron 6 ensayos clínicos de tofacitinib (3 fase II y 3 fase III), todos publicados antes de 2013, y un ensayo clínico fase II de filgotinib publicado en 2017.

En total se incluyen en los ensayos clínicos de tofacitinib (4.678 pacientes), excluyendo las fases de extensión, con un tiempo máximo de seguimiento de 9,5 años¹¹⁻¹⁶. Los ensayos de baricitinib incluyeron 3.899 pacientes, excluyendo las fases de extensión, con un tiempo máximo de seguimiento de 2,5 años¹⁷⁻²², y los de upadacitinib contaron con 4.012 pacientes, con tiempo máximo de un año²³⁻²⁶. Además, los ensayos de filgotinib incluyeron 1.325 pacientes, con un tiempo máximo de 6 meses²⁷⁻²⁸, y los de peficitinib incluyeron 2.587 pacientes, con un tiempo máximo de seguimiento de un año²⁹. Finalmente, los ensayos de decernotinib incluyeron 605 pacientes y un tiempo máximo de seguimiento de 6 meses³⁰.

La inhibición los diferentes tipos JAK puede conllevar diferencias en los perfiles de seguridad entre estos fármacos, lo que podría tener implicaciones clínicas. Por ello analizamos los resultados de forma separada para cada iJAK. Los resultados por cada iJAK se muestran en las tablas 2-5).

En la evaluación de la evidencia, pese a que todos los estudios tuvieron un nivel alto, en gran medida por tratarse de ensayos clínicos aleatorizados, destacaron algunos que tuvieron un mayor tiempo de seguimiento y presentaron sus resultados de HZ en tasas^{15,16,21,29}. Además, las dosis mayores de iJAK incluidas en los ensayos clínicos, no comercializadas, se asociaron a mayor riesgo de HZ, doblando el riesgo en algunos casos²³⁻²⁵.

Discusión

En general, todos los iJAK tienen como efecto secundario el aumento en el número de infecciones oportunistas por HZ, como

Tabla 5
Estudios sobre peficitinib y decernotinib

	Autor, año	Fase estudio, población Duración media AR (años)	Duración estudio	Pacientes, n	Dosis fármaco mg (n.º pacientes), placebo	Herpes zoster (%)	Tasa eventos por 100 pacientes-año	Calidad de la evidencia
<i>Peficitinib</i>								
1	Takeuchi, 2016	IIb, Japón 6,92-8,03	12 semanas	281	Placebo (56) 25 (55) 50 (57) 100 (55) 150 (58)	0 2 (3,6) 0 2 (3,6) 0	0 14,54 0 14,54 0	Alta
2	Genovese, 2017	IIb, Internacional 9,8-11	12 semanas	289	Placebo (51) 25 (59) 50 (57) 100 (58) 150 (64)	1 (2) 0 0 0 0	7,84 0 0 0 0	Alta
3	Kivitz 2017	IIb, Internacional 7,2-8,1	12 semanas	378	Placebo (72) 25 (67) 50 (78) 100 (84) 150 (78)	0 0 0 2 (2,4) 1 (1,3)	0 0 0 9,52 5,13	Alta
4	Genovese, 2019	OLE, Internacional 7,2-11	24 meses	611	Pbo-25 (116) 25-25 (112) 50-25 (124) 100-25 (128) 150-25 (131)	2 (1,8) 2 (1,8) 4 (3,2) 2 (1,6) 5 (3,8)	0,86 0,89 1,61 0,78 1,9	Alta
5	Takeuchi, 2019 ²⁹	III, Japón 4,30-4,41	52 semanas	519	Placebo (170) 100 (175) 150 (174)	2 (1,2) 13 (7,5) 6 (3,5)	3,2 8,3 3,8	Alta
6	Tanaka, 2019	III, Japón 6,98-10,4	52 semanas	509	Placebo (102) 100 (104) 150 (102) Etanercept (201)	0 5 (4,8) 4 (3,9) 5 (2,5)	0 5,8 4,4 2,6	Alta
<i>Decernotinib</i>								
1	Fleishmann, 2015	IIa, Internacional 6,3-10	12 semanas	204	Placebo (41) 25 (41) 50 (41) 100 (40) 150 (41)	0 0 0 3 (7,5) 0	0 0 0 30 0	Alta
2	Genovese, 2016 ³⁰	IIb, Internacional 6,5-8,1	24 semanas	358	Placebo (71) 100 (71) 150 (72) 200 (72) 100/12h (72)	0 0 0 0 1 (1,4)	0 0 0 0 2,77	Alta
3	Genovese 2016	IIb, Internacional 6,8-10,8	12 semanas	43	Placebo (12) 100 (11) 200 (10) 300 (10)	0 0 0 0	0 0 0 0	Alta

probable efecto de clase de este grupo terapéutico. Es necesario destacar que la tasa de infección por HZ está fuertemente influenciada por el carácter endémico de VVZ según el área geográfica de la población de estudio, de manera que estaba claramente aumentada en Asia y en India, siendo menor en Europa y en Norteamérica.

Después de la comercialización de los dos primeros iJAK (tofacitinib y baricitinib), los últimos estudios se centran en fármacos más selectivos con la capacidad de inhibir la actividad de solo una JAK, JAK1, con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad minimizando los efectos de JAK2 y JAK3. En la mayoría de iJAK los datos de incidencia de HZ fueron similares entre las distintas dosis de cada fármaco, aunque esta afirmación solo podríamos sustentarla tras realizar un estudio estadístico de esta observación, que escapa al objetivo de nuestro estudio. Sin embargo, sí se refleja una incidencia mayor con upadacitinib 30 mg en comparación con la dosis comercializada de 15 mg diarios²³⁻²⁶.

Aunque nuestro estudio no pretendía comparar la calidad de la recogida del HZ como complicación del tratamiento del HZ, sí es destacable que los primeros ensayos clínicos publicados (no incluidos en la evaluación final por este motivo) no especificaron la presencia de herpes ni clasificaron su gravedad. Sin embargo, los estudios publicados más recientemente, conocedores del riesgo

de HZ producido por los iJAK, detallan mejor los casos de HZ, clasificándolos por gravedad en muchos casos. Este aspecto sin duda influye en mayor o menor medida en la diferencia de los casos reportados.

Por otra parte, hay que tener en cuenta que existen otros factores que pueden influir en el desarrollo de HZ en estos pacientes, como son el tratamiento concomitante con corticoides a dosis altas, los antecedentes de infección por HZ, el estado de inmunosupresión asociado a la propia enfermedad y las posibles enfermedades asociadas, entre otros aspectos. De hecho, en los ensayos de upadacitinib se recogió el uso y la dosis de corticoides sin demostrar influencia en la aparición de HZ, probablemente por uso de dosis bajas, de menos de 7,5 mg/día²³⁻²⁶.

Los datos sobre el perfil de seguridad de JAK1, en relación con la infección por HZ, parecen ser consistentes con los ya conocidos y observados previamente con tofacitinib y baricitinib¹¹⁻²². Aunque los resultados de los ensayos clínicos de fármacos selectivos de JAK1 parecen sugerir una tasa menor de HZ, es deseable el diseño de ensayos clínicos que comparen directamente los distintos iJAK disponibles, junto con comparaciones indirectas de vida real y registros, para ayudar a comprender mejor el potencial beneficio real de la inhibición selectiva de JAK1 con respecto al bloqueo de otras JAK.

Otro aspecto que habría que valorar es la vacunación de los pacientes antes del inicio del tratamiento. Actualmente la vacunación no se encuentra incluida en el calendario vacunal, y la gran mayoría de los pacientes no están vacunados de HZ. En alguno de los trabajos incluidos los autores mencionan este aspecto, concluyendo que no parece influir en el desarrollo posterior de HZ, algo que es muy relevante pero que también escapa al objetivo de nuestro estudio.

Nuestro estudio no está exento de limitaciones. Al tratarse de una revisión sistemática de ensayos clínicos, la validez externa de los resultados aquí expresados puede ser limitada, al no incluirse datos de registros. Por otra parte, la selección de los estudios incluidos fue realizada por un solo investigador, aunque las dudas se discutieron entre dos investigadores. Los resultados de incidencia de HZ se presentaron de forma dispar entre los diferentes estudios, la mayoría en porcentajes y algunos en tasas, lo que, junto con la variabilidad de la duración de cada estudio, hace que la comparación entre estudios deba hacerse con precaución. Por último, no se ha realizado un metaanálisis de los estudios incluidos debido a la heterogeneidad en la forma de reportar los datos de HZ, lo que limita la interpretación de los resultados.

Conclusiones

Los iJAK se asocian a la aparición de infección oportunista por HZ, que varía en función de la población de estudio, aunque parece constante entre los distintos iJAK. Se ha propuesto que la inhibición selectiva de JAK1 asocia un menor riesgo de HZ en comparación con otros iJAK, pero son necesarios más estudios, ensayos clínicos y registros para sustentar esta conclusión.

Conflicto de intereses

No existen conflictos de intereses de los autores respecto al desarrollo de este trabajo.

Bibliografía

- Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 2016;68:1–25.
- Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, Burmester G, Chatzidionysiou K, Dougados M, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:960–77.
- Villarino AV, Kanno Y, O'Shea JJ. Mechanisms and consequences of Jak-STAT signaling in the immune system. *Nat Immunol.* 2017;18:374–84.
- Winthrop KL. The emerging safety profile of JAK inhibitors in rheumatic disease. *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:234–43.
- Walker JG, Smith MD. The Jak-STAT pathway in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32:1650–3.
- Abendroth A, Arvin AM. Immune evasion as a pathogenic mechanism of varicella zoster virus. *Semin Immunol.* 2001;13:27–39.
- Bechman K, Subesinghe S, Norton S, Atzeni F, Galli M, Cope AP, et al. A systematic review and meta-analysis of infection risk with small molecule JAK inhibitors in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2019;58:1755–66.
- Jegatheeswaran J, Turk M, Pope JE, et al. Comparison of Janus kinase inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis: A systemic literature review. *Immunotherapy.* 2019;11:737–54.
- Aletaha D, Neogi T, Silman AJ, Funovits J, Felson DT, Bingham CO 3rd, et al. 2010 rheumatoid arthritis classification criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2010;6:1580–8.
- Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988;31:315–24.
- Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, Garcia Mejjide JA, Wagner S, et al. Tofacitinib or adalimumab versus placebo in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2012;367:508–19.
- Kremer J, Li ZG, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martín Mola E, et al. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: A randomized trial. *Ann Intern Med.* 2013;159:253–61.
- Lee EB, Fleischmann R, Hall S, Wilkinson B, Bradley JD, Gruben D, et al. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2014;370:2377–86.
- Fleischmann R, Mysler E, Hall S, Kivitz AJ, Moots RJ, Luo Z, et al. Efficacy and safety of tofacitinib monotherapy, tofacitinib with MTX, and adalimumab with MTX in patients with rheumatoid arthritis (ORAL strategy): A phase IIIb/IV, double-blind, head-to-head, randomized controlled trial. *Lancet.* 2017;390:457–68.
- Li ZG, Liu Y, Xu HJ, Chen ZW, Bao CD, Gu JR, et al. Efficacy and safety of tofacitinib in Chinese patients with rheumatoid arthritis. *Chin Med J (Engl).* 2018;131:2683–92.
- Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, et al. Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: Final results of a global, open-label, long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:89.
- Genovese MC, Kremer J, Zamani O, Ludvico C, Krogulec M, Xie L, et al. Baricitinib in patients with refractory rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2016;374:1243–52.
- Taylor PC, Keystone EC, van der Heijde D, Weinblatt ME, Morales LC, Gonzaga JR, et al. Baricitinib versus placebo or adalimumab in rheumatoid arthritis. *New Engl J Med.* 2017;376:652–62.
- Fleischmann R, Schiff M, van der Heijde D, Ramos-Remo C, Spindler A, Stanislav M, et al. Baricitinib, methotrexate, or combination in patients with rheumatoid arthritis and no or limited prior disease-modifying antirheumatic drug treatment. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69:506–17.
- Dougados M, van der Heijde D, Chen YC, Greenwald M, Drescher E, Liu J., et al. Baricitinib in patients with inadequate response or intolerance to conventional synthetic DMARDs: Results from the RA-BUILD study. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:88–95.
- Keystone EC, Genovese MC, Schlichting DE, Torre I, Beattie SD, Rooney TP, et al. Safety and efficacy of baricitinib through 128 weeks in an open-label longterm extension study in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2018;45:14–21.
- Tanaka Y, Ishii T, Cai Z, Schlichting D, Rooney T, Macias W. Efficacy and safety of baricitinib in Japanese patients with active rheumatoid arthritis: A 52-week, randomized, single-blind, extension study. *Mod Rheumatol.* 2018;28:20–9.
- Genovese MC, Fleischmann R, Combe B, Hall S, Rubbert-Roth A, Zhang Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with active rheumatoid arthritis refractory to biologic disease-modifying antirheumatic drugs (SELECT-BEYOND): A double-blind, randomised controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391:2513–24.
- Burmester GR, Kremer JM, van den Bosch F, Kivitz A, Bessette L, Li Y, et al. Safety and efficacy of upadacitinib in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs (SELECTNEXT): A randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018;391:2503–12.
- Smolen JS, Pangan AL, Emery P, Rigby G, Tanaka Y, Vargas JL, et al. Upadacitinib as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate (SELECT-MONOTHERAPY): A randomised, placebo-controlled, double-blind phase 3 study. *Lancet.* 2019;393:2303–11.
- Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, Mysler E, Bessette L, Peterfy C, et al. Upadacitinib versus placebo or adalimumab in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III, double-blind, randomized controlled trial. *Arthritis Rheumatol.* 2019;71:1788–800.
- Kavanaugh A, Kremer J, Ponce L, Cseuz R, Reshetko OV, Stanislavchuk M, et al. Filgotinib (GLPG0634/GS-6034), an oral selective JAK1 inhibitor, is effective as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis: Results from a randomized, dose-finding study (DARWIN 2). *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1009–19.
- Genovese MC, Kalunian K, Gottenberg JE, Mozaffarian N, Bartok B, Matzkies F, et al. Effect of filgotinib vs placebo on clinical response in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis refractory to disease-modifying antirheumatic drug therapy. The FINCH 2 randomized clinical trial. *JAMA.* 2019;322:315–25.
- Takeuchi T, Tanaka Y, Tanaka S, Kawakami A, Iwasaki M, Karayama K, et al. Efficacy and safety of peficitinib (ASP015K) in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate: Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial (RAJ4) in Japan. *Ann Rheum Dis.* 2019;78:1305–19.
- Genovese MC, van Vollenhoven RF, Pacheco-Tena C, Zhang Y, Kinnman N. VX-509 (Decernotinib), an oral selective JAK-3 inhibitor, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2016;68:46–55.