

TOFACITINIB: REVISIÓN

Ríos C¹, Maldonado G²

¹Centro de Reumatología y Rehabilitación, ²Universidad de Especialidades Espíritu Santo

RESUMEN

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo
Recibido: 17/nov/2016
Aceptado: 3/dic/2016
On-line: 20/dic/2016

Palabras clave:

Tofacitinib; biológicos; artritis reumatoide

Tofacitinib es un inhibidor selectivo de la familia de janus quinasa y bloquea la señalización intracelular de citoquinas involucradas en la cascada inflamatoria. Debido al papel causal en las enfermedades reumáticas y su importancia central en la respuesta del sistema inmune, esta vía de señalización se ha convertido en los últimos años en el objetivo para el desarrollo de agentes terapéuticos tanto para entidades hematológicas y trastornos del sistema inmune. Tofacitinib es la primera molécula pequeña dirigida y aprobada en el uso de artritis reumatoide, demostrando su eficacia, seguridad y reproducibilidad en pacientes con estas condiciones.

ABSTRACT

ARTICLE INFORMATION

Article history:
Received: November 17th, 2016
Accepted: December 3rd, 2016
On-line: December 20th, 2016

Keywords:

Tofacitinib; Biologics; rheumatoid arthritis

Tofacitinib is a selective inhibitor of the janus kinase family and blocks the intracellular signaling of cytokines involved in the inflammatory cascade. Due to the causal role in rheumatic diseases and their central importance in the immune response, this signaling pathway has become, in recent years, the objective for the development of therapeutic agents for both hematological entities and disorders of the immune system. Tofacitinib is the first small molecule, approved in the use of rheumatoid arthritis, demonstrating their efficacy, safety and reproducibility in patients with these conditions is the objective of this review.

CORRESPONDENCIA

Carlos Ríos Acosta

Centro de Reumatología y Rehabilitación
criosacosta@gmail.com
Guayaquil, Ecuador

COMO CITAR ESTE ARTÍCULO:

Ríos C, Maldonado G. Tofacitinib: Revisión. Reumatología al Día. 2016. (11), 1; 15-21. Disponible en: www.serecuador.com.ec/revista/

INTRODUCCIÓN

El enfoque terapéutico para las enfermedades reumáticas siempre ha sido un proceso de evolutivo. En la década de los noventa surgió un cambio radical en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), se introdujo la terapia biológica, esto fue el resultado del estudio de moléculas mediadoras de procesos inflamatorios que están involucrados en el desarrollo de la AR¹.

Los primeros agentes publicados fueron aquellos que inhibían la actividad del factor de necrosis tisular, citoquina que no solo está involucrada en contribuir en procesos infecciosos y malignos, sino también forma parte esencial de la respuesta inflamatoria de la AR, lo que conduce a la proliferación

sinovial y destrucción ósea, característica de esta entidad^{1,2}. A partir de estudios inmunológicos se crearon nuevos blancos terapéuticos en base a la patogenésis de la AR entre ellos: inhibidores de los receptores de interleucinas IL-1 y IL-6 (anakinra y tocilizumab respectivamente), inhibidores de CD20 en células-B (rituximab), moléculas inhibitoras de CTLA-4 (abatacept) e inhibidores de la familia janus quinasa (tofacitinib)^{1,3}.

Tofacitinib (CP-690,550) es un inhibidor selectivo de la familia de janus quinasa y bloquea la señalización intracelular de citoquinas involucradas en la cascada inflamatoria⁴. Fue desarrollado con el fin de ser un agente inmunosupresor, antiinflamatorio, tratamiento/prevenición de rechazo agudo de aloinjerto, AR, artritis psoriática y otras enfermedades autoinmunes⁵⁻¹⁰.

Fue aprobado en el 2012 por la FDA (US Food and Drugs Administration) para el tratamiento de artritis reumatoide activa, en una dosis de 5mg dos veces al día¹¹; este año fue aprobado por la FDA 10 mg de tofacitinib (tableta de liberación prolongada) para el tratamiento de AR con una actividad de la enfermedad moderada-severa¹². El objetivo de esta revisión es destacar la importancia del tofacitinib en cuanto a su eficacia, seguridad en AR y sus nuevas aplicaciones terapéuticas en enfermedades reumáticas.

VÍA DE SEÑALIZACIÓN JAK/STAT Y TOFACITINIB

Los janus quinasa son proteínas de transición descritas por primera vez por Ihle en 1994¹³, estas proteínas son parte de la cascada de señalización de varios procesos (homeostasis, hematopoyesis, desarrollo de células inmunes, mantenimiento de células en médula ósea, crecimiento orgánico, desarrollo glandular) desencadenada por citoquinas y hormonas(Figura 1)¹³⁻¹⁵.

Su función principal es de actuar como tirosin-quinasa y existen cuatro tipos de JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2¹⁴(Tabla 1), y siete STATs; cada uno de ellos se activan dependiendo de la especificidad del tejido y receptor involucrado en la señalización que se encuentren¹⁵(Figura 2).

Familia janus quinasa	Descripción
JAK1	Asociada a IFN, IL-6, IL-10 y receptores que tienen la cadena γ en común
JAK2	Relacionada con receptores hematopoyéticos, IL-12 y IL-23
JAK3	Actúa selectivamente con receptores que tienen la cadena γ en común (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 y IL-21) son cruciales para la función linfocítica
TYK2	Asociada a IFN, IL-12, y IL-23.

Tabla 1 Familia JAK/STAT

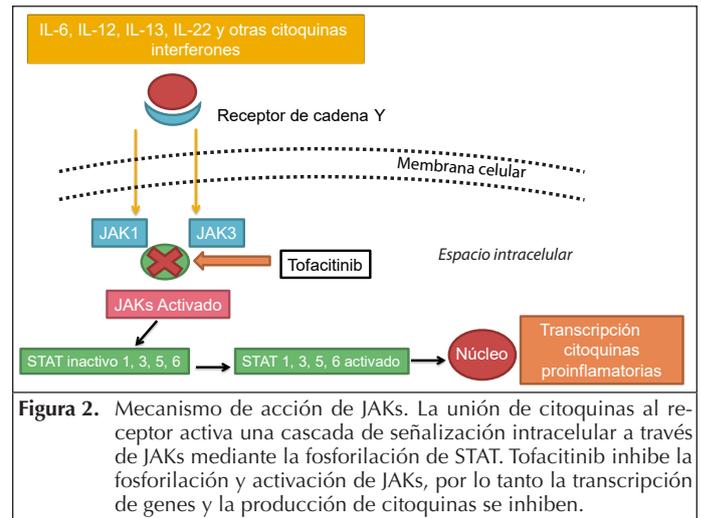


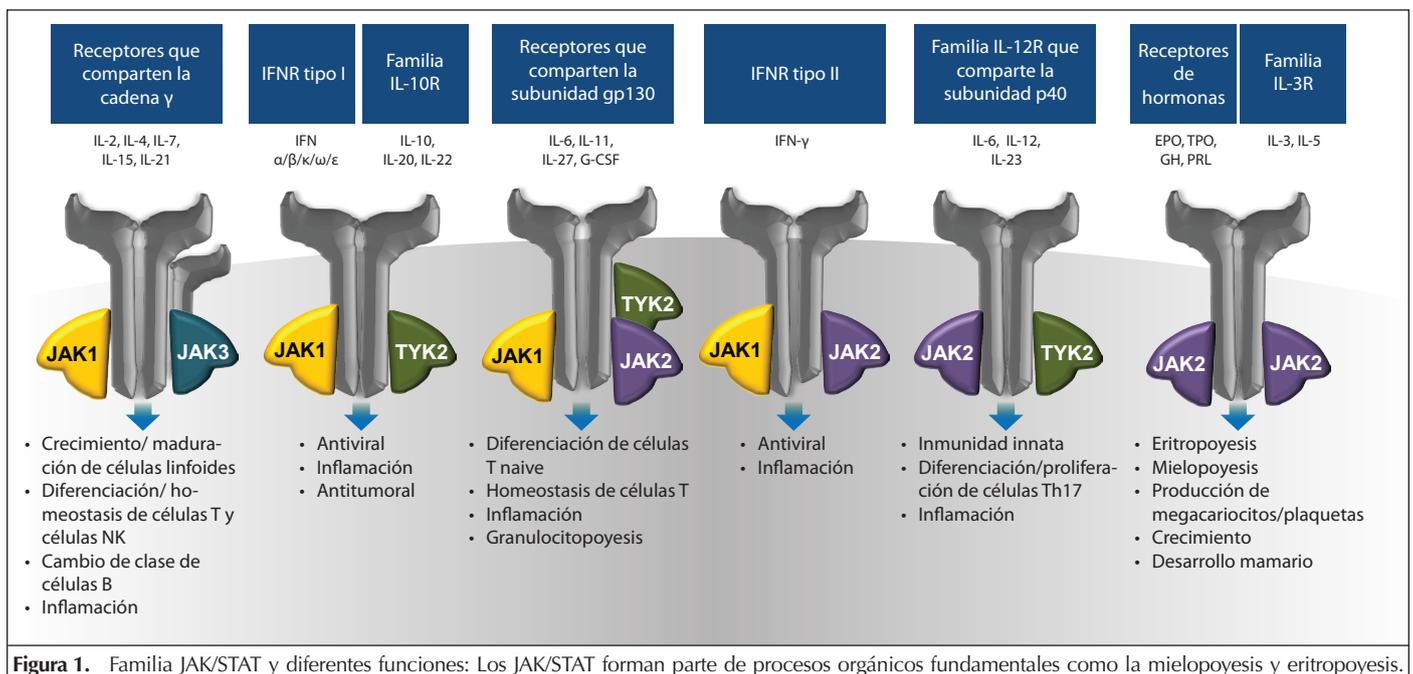
Figura 2. Mecanismo de acción de JAKs. La unión de citoquinas al receptor activa una cascada de señalización intracelular a través de JAKs mediante la fosforilación de STAT. Tofacitinib inhibe la fosforilación y activación de JAKs, por lo tanto la transcripción de genes y la producción de citoquinas se inhiben.

Alteraciones en el mecanismo de estas proteínas han sido relacionadas al desarrollo de entidades como: policitemia vera, trombocitopenia esencial, mielofibrosis, inmunodeficiencias congénitas y síndrome de hiperinmunoglobulinemia E^{14,16}.

Debido al papel causal en las enfermedades descritas previamente y su importancia central en la respuesta del sistema inmune, esta vía de señalización JAK se ha convertido en los últimos años en el objetivo para el desarrollo de agentes terapéuticos tanto para entidades hematológicas y trastornos del sistema inmune^{17,18}.

ARTRITIS REUMATOIDE Y TOFACITINIB

La AR es una enfermedad crónica autoinmune de etiología desconocida, caracterizado por inflamación poliarticular y simétrica de pequeñas y grandes articulaciones con posible compromiso sistémico, afecta en su mayoría al grupo etario con mayor capacidad laboral o productiva dentro de la sociedad¹⁹. Los criterios diagnósticos actualizados por el Colegio Ame-



ricano de Reumatología en el año 2010, tienen como objetivo identificar AR de corta evolución, de manera que se pueda establecer un tratamiento lo antes posible y establecer ensayos terapéuticos²⁰, debido a esto se han identificado nuevas moléculas que han demostrado eficacia terapéutica entre ellas, tofacitinib.

En la AR el proceso inflamatorio se lleva a cabo mediante la producción de mediadores solubles, en su mayoría citocinas factores de crecimiento y citocinas que van a participar en todas las etapas de la enfermedad²¹.

Las vías dependientes de las citocinas regulan, al menos, cuatro componentes tisulares críticos en la inflamación sinovial de la AR²²:

1. Reclutamiento celular
2. Activación/organización inmunológica
3. Retención celular y supervivencia
4. Respuesta tisular

La caracterización de las distintas funciones de estas diversas citoquinas, así como el conocimiento de las vías de la señalización implicadas y de los patrones de expresión de los receptores de citoquinas, son importantes en la selección de los objetivos más apropiados para futuros tratamientos.

Estímulos inflamatorios activan sistemas complejos de señalización, la vía JAK/STAT es una de ellas y su activación va a generar factores locales y sistémicos.

Se ha demostrado que tofacitinib induce una rápida mejoría clínica en los pacientes con AR que fallaron al tratamiento con los fármacos modificadores de la enfermedad (FME) o anti-TNF²³⁻³¹.

En noviembre del 2012, se convirtió en el primer inhibidor de JAK en obtener la aprobación de la FDA para su uso en pacientes con AR de moderada a severa actividad que han tenido una respuesta inadecuada a los FME o intolerables al metotrexate³², a partir de lo cual se publicaron varios estudios clínicos (Tabla 2)^{20,22,24,27,30-33}.

INDICACIONES

Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con AR de moderada-severa actividad que han tenido una respuesta inadecuada o intolerancia al metotrexato¹¹. Además puede ser utilizado en monoterapia o en combinación con metotrexate u otro FME³⁷.

No se recomienda utilizar tofacitinib en combinación con otros biológicos o inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina¹¹.

DOSIS E INTERVALOS RECOMENDADOS

La dosis recomendada de tofacitinib es 5 mg dos veces al día ya sea como monoterapia o en combinación con FME, además no se debe administrar en combinación con biológicos.

No es necesario el ajuste en la dosis de metotrexato cuando se administra junto con tofacitinib. En algunos pacientes se debe disminuir la dosis de tofacitinib a 5 mg una vez al día. Dichos pacientes incluyen aquellos¹¹:

- Con insuficiencia renal de moderada a grave
- Con trastorno hepático moderado
- Que reciben inhibidores fuertes de citocromo P450 3A4 (fluconazol, ritonavir, macrólidos, azoles antifúngicos)

No se recomienda la administración de tofacitinib en pacientes con trastornos hepáticos graves¹¹.

EFFECTOS ADVERSOS

Al igual que otros tratamientos para AR, el incremento de riesgo de infecciones es mayor en este grupo de pacientes. Dentro de las infecciones reportadas se encuentran: neumonía, celulitis, herpes zoster e infecciones del tracto urinario, a su vez, las infecciones oportunistas juegan un papel importante siendo la tuberculosis e infecciones por micobacterias las más comunes, también se ha descrito el desarrollo de criptococosis, candidiasis esofágica, neumocistosis, herpes zoster multidermatomatoal y citomegalovirus¹¹.

En pacientes bajo tratamiento con tofacitinib se evidenció una mayor tasa de neutropenia (< 2000 células/mm³), debido a esto se debe evitar el uso de este medicamento en paciente con un recuento bajo de neutrófilos (< 1000 células/mm³), se recomienda monitorizar el recuento al momento de iniciar el tratamiento, a la cuarta y octava semana durante el tratamiento y cada 3 meses¹¹.

TUBERCULOSIS

Los pacientes que van a iniciar tratamiento con tofacitinib, necesitan tener una evaluación específica enfocada a la detección de tuberculosis (TB) latente o activa¹¹.

Un metanálisis realizado por Souto y col. evaluó el riesgo de tuberculosis activa en pacientes con enfermedades inflamatorias autoinmunes en tratamiento con biológicos y tofacitinib en estudios controlados aleatorios y de extensión a largo plazo; se identificaron 31 casos de TB activa con anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, etanercept) y un caso con abatacept; no se presentaron casos con rituximab, tocilizumab, ustekinumab y tofacitinib³⁸.

Se cree que la reactivación de tuberculosis en estos pacientes se deba al mecanismo de acción de los biológicos, estudios in vitro e in vivo demuestran que los anticuerpos cruzados y transmembrana de los TNF inducen a la apoptosis de células T, lo cual es fundamental para la integridad de los granulomas³⁸.

Los JAK1 y JAK3 bloquean la señales intracelulares mediante citoquinas que regulan la respuesta inmune, en modelos de animales se ha evidenciado que tofacitinib reduce la capacidad del huésped para contener la TB en estado latente lo que favorece a la reactivación de la infección³⁹⁻⁴¹.

Autores/año	Fase	Población	Dosis/tratamiento	Seguimiento	Eficacia
Kremer y col. -2009 ²⁰	IIa	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a FME – n=264	Tofacitinib monoterapia 5, 15, 30 mg 2 veces/día vs placebo	12 semanas	ACR20 5mg: 70.5% 15mg: 81.2% 30mg: 76.8%
Tanaka y col. -2011 ²²	II	AR activa con respuesta inadecuada a MTX (Japón) – n=140	Tofacitinib (+MTX) 1, 3, 5, 10, 15 mg 3 veces/día, VS placebo (MTX)	12 semanas	ACR20 1mg: 64.3% 3 mg: 77.8% 5mg: 96.3% 10mg: 80.8%
Kremer y col. -2012 ³⁰	IIb	AR activa con respuesta inadecuada a MTX n=507	Tofacitinib (+MTX) 1, 3, 5, 10, 15, 20 mg 2 veces/día VS placebo	24 semanas	ACR20 3mg: 52.9% 5mg: 50.7% 10mg: 58.1%
van Vollenhoven y col. -2012 ²⁴	III	AR activa con respuesta inadecuada a MTX ORAL STANDARD – n=717	Tofacitinib (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día o Adalimumab 40 mg/ 2 semanas VS placebo (MTX)	48 semanas	ACR20 5mg: 51.5% 10mg: 52.6%
Fleischmann y col. -2012 ³¹	IIb	AR activa con respuesta inadecuada a FME ORAL SOLO – n=610	Tofacitinib monoterapia 5, 10 mg 2 veces/día, VS placebo (en semana 12ava todos pasan a tofacitinib)	24 semanas	ACR20 5mg: 59.8% 10mg: 65.7%
Fleischmann y col. -2012 ³²	III	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a FME n=384	Tofacitinib monoterapia 5, 10 mg 2 veces/día VS placebo (en semana 12ava todos pasan a tofacitinib)	24 semanas	ACR20 3mg: 39.2% 5mg: 59.2% 10mg: 70.5% 15mg: 71.9%
Van der Heijde y col. -2013 ²⁵	III	AR activa con respuesta inadecuada a MTX ORAL SCAN – n=797	Tofacitinib monoterapia 1, 3, 5, 10, 15 mg 2 veces/día VS placebo VS adalimumab, (en semana 12ava grupo placebo sin respuesta pasan a tofacitinib)	24 semanas	ACR20 5mg: 51.5% 10mg: 61.8%
Burmester y col. -2013 ²⁶	III	AR activa con respuesta inadecuada o intolerancia a agentes ant-TNF α ORAL STEP – n=399	Tofacitinib (+MTX) 5, 10 mg 2 veces/día VS placebo (MTX) (en semana 24ava grupo placebo sin respuesta pasan a tofacitinib)	48 semanas	ACR20 5mg: 41.7% 10mg: 48.1%
Kremer-2013 ²⁷	-	AR activa con respuesta inadecuada a FME ORAL Sync – n=792	Tofacitinib 5, 10 mg 2 veces/día (+ diferentes FME) VS placebo (+FME) (en mes 6to grupo placebo pasa a tofacitinib)	12 meses	ACR20 5mg: 21.2% 10mg: 25.8%
Wollenhaupt y col. -2014 ³³	-	AR activa con respuesta inadecuada a DMARs – n=4102	Datos combinados de dos estudios abiertos Tofacitinib (+MTX o monoterapia) 5, 10 mg 3 veces/día	60 meses	ACR20, ACR50, ACR70 72.5% 48.0% 27.4%
Lee y col. -2014 ²⁸	III	AR activa vírgenes de MTX ORAL Start – n=958	Tofacitinib 5, 10 mg 2 veces/día VS MTX 20 mg/semana por 24 meses end points primarios a 6 meses, progresión Rx, svdH, ACR 70	24 meses	ACR70 5mg: 25.5% 10mg: 37.7%

Tabla 2 Características de los principales estudios para evaluación de eficacia y seguridad de Tofacitinib, comparado con placebo, FME y Adalimumab.

SEGURIDAD

Tofacitinib en dosis de 5 o 10 mg BID en monoterapia o en combinación con FME en pacientes con AR demostró un perfil de seguridad coherente hasta 60 meses en estudios clínicos abiertos¹¹.

En estudios clínicos controlados se ha demostrado una disminución del recuento linfocitario menor a 500 células/mm³ en un 0.04% en pacientes que recibían 5-10mg durante los primeros tres meses de exposición²³, a su vez, el recuento de neutrófilos por debajo de 1000 células/mm³ ocurrió en aproximadamente 0.07% de los pacientes²³; los niveles de enzimas hepáticas pueden ascender hasta tres veces el valor normal y el perfil lipídico puede elevarse durante los primeros tres meses de tratamiento^{23,25,35,42}, sin embargo, la media de los valores totales para los parámetros de seguridad de laboratorios fueron coherentes con los hallazgos en estudios de fase 2 y fase 3 y en general se estabilizaron en el tiempo con tratamiento a largo plazo usando tofacitinib sin cambios sustanciales^{11,43}.

REACTIVACIÓN VIRAL

Se observó reactivaciones del virus herpes en pacientes bajo terapia con tofacitinib, sin embargo, el impacto del agente en la reactivación de la hepatitis viral crónica es desconocido^{11,44}, debido a que los pacientes con hepatitis B y C fueron excluidos de los estudios clínicos randomizados.

Winthrop K. y col. determinaron que el tratamiento con tofacitinib aumentaba el riesgo de Herpes Zoster (HZ) en pacientes con AR, se identificaron 239 casos (4.9%) de HZ asociado a tofacitinib, sin embargo, no se reportaron complicaciones severas del HZ en estos pacientes⁴⁵.

EMBARAZO

Tofacitinib demostró ser teratogénico en estudios preclínicos con modelos de animales con una dosis mayor a 13 veces la dosis estandarizada (5-10mg), entre las malformaciones se describen defectos del septum membranoso ventricular y malformaciones y/o variaciones esqueléticas/craneales¹¹.

No se han realizado estudios clínicos randomizados en mujeres embarazadas, sin embargo tofacitinib es capaz de atravesar la placenta y debido a los posibles riesgos desconocidos (madre-feto), se requiere el uso de anticonceptivos en mujeres con edad fértil y ser discontinuado en mujeres embarazadas¹².

VACUNACIÓN

Las guías del Colegio Americano de Reumatología, recomiendan la colocación de vacunas previo y durante la administración de biológicos⁴⁶(Tabla 3).

	VACUNAS INACTIVADAS			VACUNAS RECOMBINANTES	VACUNAS CON VIRUS ATENUADO
	PNEUMOCÓCICA	INFLUENZA	HEPATITIS B		
Antes de iniciar la terapia					
Monoterapia FME	√	√	√	√	√
Combinación de FME	√	√	√	√	√
Biológicos anti-TNF	√	√	√	√	√
Biológicos no anti-TNF	√	√	√	√	√
Mientras usa la terapia					
Monoterapia FME	√	√	√	√	√
Combinación de FME	√	√	√	√	√
Biológicos anti-TNF	√	√	√	√	No se recomienda
Biológicos no anti-TNF	√	√	√	√	No se recomienda

Tabla 3. Recomendaciones del Colegio Americano de Reumatología acerca la vacunación en pacientes con AR.

Aquellos pacientes que inicien terapia con tofacitinib, se recomienda la colocación de vacunas inactivadas: pneumocócica, influenza y hepatitis B y vacunas recombinantes: papiloma humano; es importante recalcar que no se recomienda la colocación de vacunas vivas atenuadas (HZ) en estos pacientes debido al riesgo de reactivación del virus⁴⁶. La incidencia de HZ en población general es de aproximadamente 4 casos por 1000 habitantes anualmente; en pacientes que reciben tofacitinib la incidencia es de 4.4 por 100 pacientes, sin embargo, la tasa varía de acuerdo a la región y edad del paciente, ya que la edad avanzada y zonas endémicas son factores de riesgo para la reactivación del virus⁴⁵.

MONITOREO

Se recomienda controles de laboratorio debido a los cambios observados en el recuento de linfocitos y neutrófilos, niveles de hemoglobina y lípidos junto con los exámenes de función hepática.

Se deben medir los recuentos linfocitarios al inicio y cada 3 meses a partir del inicio del tratamiento, los recuentos de neutrófilos y niveles de hemoglobina se deben medir al inicio, entre la cuarta y octava semana y cada 3 meses¹¹.

El perfil lipídico se debe medir entre cuarta y octava semana de tratamiento, a su vez se recomienda estudiar la función hepática rutinariamente¹¹(Tabla 4).

PARÁMETROS	AL INICIO	4-8 SEMANAS	CADA 3 MESES
Linfocitos	√		√
Neutrófilos	√	√	√
Hemoglobina	√	√	√
Lípidos		√	
Enzimas hepáticas	Se recomienda el monitoreo de rutina de los exámenes hepáticos		

Tabla 4. Recomendaciones de Monitoreo

PSORIASIS Y TOFACITINIB

La psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica que afecta principalmente la piel, se caracteriza por la presencia de placas eritematosas descamativas, además 4-30% de los pacientes presentan compromiso musculoesquelético, abordado como artritis psoriática⁴⁷⁻⁵².

El abordaje está enfocado en la utilización de medicamentos y herramientas tópicos, en casos leves se limita el uso de medicamentos tópicos, el uso de fototerapia y terapias sistémicas son aplicadas en casos moderados a severos⁵³.

Debido a que la base fisiopatológica es inflamatoria, en la última década se ha introducido agentes biológicos específicos a la inhibición de ciertos factores desencadenantes, como: factor de necrosis tisular (TNF-α), interleucinas (IL-6, IL-12, IL-17, IL-20, IL-23) y citoquinas con el fin de inhibir la activación y proliferación de queratinocitos epidermales⁵⁴.

Tofacitinib actúa inhibiendo JAK1/JAK3, a su vez, bloquea la vía de señalización proinflamatoria y la expresión de receptores de IL-23, IL-17A, IL-17F y IL-22; en modelos murinos tofacitinib demostró inhibir la expresión del receptor de IL-23 lo que bloquea la diferenciación de células Th17, que ha demostrado ser un factor desencadenante de la enfermedad⁵⁵.

Existen estudios que demuestran la eficacia de tofacitinib en pacientes con placas psoriáticas moderadas-severas. Un estudio fase III, realizado por Papp y col. evidenciaron una mejoría de placas psoriáticas con 10mg de tofacitinib dos veces al día, después de 16 semanas se evidenció una reducción del PASI75 del 59.2%⁵⁶.

Bissonnette y col. estudiaron los resultados después de la retirada de tofacitinib en aquellos pacientes que habían logrado una reducción del PASI75 y buena respuesta de la escala visual analógica ("claro" o "casi claro"), 49,9% de los pacientes que recibieron dosis de 10mg mantuvieron

escalas analógicas visuales elevadas y aproximadamente el 92.3% no recayeron, aquellos pacientes que recayeron 60% recapturaron una respuesta positiva al tofacitinib⁵⁷.

A pesar de evidenciar resultados positivos del tofacitinib en psoriasis la FDA no ha aprobado este medicamento, debido a que dosis mayor a 10mg dos veces al día pueden ser requeridas para eficacia óptima⁵⁸.

OTROS USOS DE JAKnibs

Se ha demostrado la eficacia del tofacitinib, ruxolitinib y baricitinib en alopecia areata y alopecia universalis ya que inhibe la señalización JAK-STAT lo que produce el crecimiento del cabello mediante la iniciación del anágeno, a su vez, tofacitinib ha demostrado una efectividad elevada en el tratamiento de vitiligo^{44,59-63}.

CONCLUSIONES

En las últimas dos décadas se han evidenciado avances en la comprensión de citoquinas y regulación de autoinmunidad, lo que ha generado un impacto positivo en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes, la creación de moléculas pequeñas como el tofacitinib representa una nueva fase en la terapia dirigida.

Tofacitinib fue la primera molécula pequeña dirigida, que se aprobó en pacientes con AR, demostrando su eficacia, seguridad y reproducibilidad en pacientes con estas condiciones.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Upchurch K, Kay J. Evolution of treatment for rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2012;51:v28-vi36.
- Criscione L, StClair E. Tumor necrosis factor- α antagonists for the treatment of rheumatic diseases. *Curr Opin Rheumatol*. 2002;14:204-11.
- Furst D, Keystone E, Braun J. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):i2-36.
- Meyer D, Jesson M, Li X, Elick M, Funckes-Shippy, CL Warner J. Anti-inflammatory activity and neutrophil reductions mediated by the JAK1/JAK3 inhibitor, CP-690,550, in rat adjuvant-induced arthritis. *J Inflamm*. 2010;7(41):12.
- Changelian P, Flanagan M, Ball D, Kent C, Magnuson K, Martin W, et al. Prevention of organ allograft rejection by a specific janus kinase 3 inhibitor. *Science* (80-). 2003;302:875-8.
- Borie D, O'Shea JJ, Changelian P. Jak3 inhibition, a viable new modality of immunosuppression for solid organ transplants. 2004. *10AD*(532-541).
- Ortmann R, Cheng T, Visconti R, Frucht D, O'Shea JJ. Janus kinases and signal transducers and activators of transcription: their roles in cytokine signaling, development, and immunoregulation. 2000. *2AD*;16-32.
- Kudlacz E, Perry B, Sawyer P, Conklyn M, McCurdy S, Brissette W, et al. The novel JAK-3 inhibitor CP-690550 is a potent immunosuppressive agent in various murine models. *Am J Transpl*. 2004;4:51-7.
- O'Shea JJ, Pesu M, Borie D, Changelian P. A new modality for immunosuppression: Targeting the JAK/STAT pathway. *Nat Rev Drug Discov*. 2004;3:555-64.
- Pesu M, Candotti F, Husa M, Hofmann S, Ntarangelo L, O'Shea JJ. Jak3, severe combined immunodeficiency, and a new class of immunosuppressive drugs. *Immunol Rev*. 2005;203:128-42.
- Pfizer Inc. Xeljanz prescribing information. 2014.
- Clowse MEB, Feldman S, Isaacs J, Kimball A, Strand V, Warren R, et al. Pregnancy Outcomes in the Tofacitinib Safety Databases for Rheumatoid Arthritis and Psoriasis. *Drug Saf*. 2016;39:755-62.
- Ihle J. The janus kinase family and signaling through members of the cytokine receptor superfamily. *Prox Soc Exp Biol Med*. 1994;206(3):268-72.
- Ghoreshi K, Laurence A, O'Shea JJ. Janus kinases in immune cell signaling. *Immunol Rev*. 2009;228(1):273-387.
- Schindler C, Plumlee C. Interferons pen the JAK-STAT pathway. *Semin Cell Dev Biol*. 2008;19:311-8.
- Jatiani S, Baker S, Silverman L, Reddy E. JAK/STAT pathways in cytokine signaling and myeloproliferative disorders: Approaches for targeted therapies. *Genes Cancer*. 2010;1:979-93.
- Pesu M, Laurence A, Kishore N, Zwillich S, Chan G, O'Shea J. Therapeutic targeting of janus kinases. *Immunol Rev*. 2008;223:132-42.
- Haan C, Behrmann I, Hann S. Perspectives for the use of structural information and chemical genetics to develop inhibitors of janus kinases. *J Cell Mol Med*. 2010;14:504-27.
- Maldonado-Cocco J, Citera G. *Reumatología*. 1era. Edic. Azurras; 2010.
- Aletaha D, Neogi T, Silman A, Funovits J, Felson D, Bingham C, et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria: An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis and Rheum*. 2010;62(9):2596-2581.
- Sánchez-Ramón S, López-Longo FJ, Carreño L. Interleucinas en la fisiopatología de la artritis reumatoide: más allá de las citocinas proinflamatorias. *Reumatol Clin*. 2010;6(SUPPL. 3):20-4.
- McInnes I, Liew F. Cytokine networks--towards new therapies for rheumatoid arthritis. *Nat Clin Pr Rheumatol*. 2005;1(1):31-9.
- Kremer J, Bloom B, Breedveld F, Coombs J, Fletcher M, Gruben D. The safety and efficacy of a Jak inhibitor in patients with active rheumatoid arthritis: results of a double blind placebo controlled phase IIa trial of three dosage levels of CP-690,550 versus placebo. *Arthritis Rheum*. 2009;60(7):1895-905.
- Coombs J, Bloom B, Breedveld F, Fletcher M, Gruben D, Kremer J. Improved pain, physical functioning and health status in patients with rheumatoid arthritis treated with CP-690,550, an orally active janus kinase (JAK) inhibitor: results from a randomised double blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*. 2010;69(2):413-6.
- Tanaka Y, Suzuki S, Nakamura H, Toyozumi S, Zwillich S. Tofacitinib Study Investigators.: Phase II study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res*. 2011;63(8):1150-8.



26. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C a., Bradley JD, et al. Placebo-Controlled Trial of Tofacitinib Monotherapy in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507.
27. Van Vollenhoven RF, Fleischmann R, Cohen S, Lee EB, García Meijide J a., Wagner S, et al. Tofacitinib or Adalimumab versus Placebo in Rheumatoid Arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):508-19.
28. Van Der Heijde D, Tanaka Y, Fleischmann R, Keystone E, Kremer J, Zerbini C, et al. Tofacitinib (CP-690,550) in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate: Twelve-month data from a twenty-four-month phase III randomized radiographic study. *Arthritis Rheum*. 2013;65(3):559-70.
29. Burmester G, Blanco R, Charles-Schoeman C, Wollenhaupt J, Zerbini C, Benda B. Tofacitinib (CP-690-550) in combination with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to tumor necrosis factor inhibitors: a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9865):451-60.
30. Kremer J, Zhan-Gou L, Hall S, Fleischmann R, Genovese M, Martin-Mola E. Tofacitinib in combination with nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs in patients with active rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2013;159(4):253-61.
31. Lee E, Fleischmann R, Hall B. Tofacitinib versus methotrexate in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2014;370:2377-86.
32. Food and Drug Administration. FDA approves tofacitinib for rheumatoid arthritis. Available from: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm327152.htm
33. Kremer JM, Cohen S, Wilkinson BE, Connell C a., French JL, Gomez-Reino J, et al. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81.
34. Fleischmann R, Kremer J, Cush J, Schulze-Koops H, Connell C, Bradley J. Placebo-controlled trial of tofacitinib monotherapy in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2012;367(6):495-507.
35. Fleischmann R, Cutolo M, Genovese M, Lee E, Kanik KS, Sadis S. Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis Rheum*. 2012;3(64):617-29.
36. Wollenhaupt J, Silverfield J, Lee E, Curtis J, Wood S, Soma K. Safety and efficacy of tofacitinib, an oral janus Kinase inhibitor, for the treatment of rheumatoid arthritis in open-label, long-term extension studies. *J Rheum*. 2014;41(5):837-52.
37. Singh JA, Tanjong Ghogomu E, Mudano A, Tugwell P, Wells G. Biologic or tofacitinib monotherapy for rheumatoid arthritis in people with traditional disease-modifying anti-rheumatic drug (DMARD) failure: a Cochrane Systematic Review and network meta-analysis (NMA). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11(CD012437).
38. Souto A, Maneiro J, Carmona L, Gomez-Reino J. Risk of tuberculosis in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases treated with biologics and tofacitinib: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and long-term extension studies. *Rheumatology*. 2014;53:1872-85.
39. Winthrop K, Park S, Gul A. Tuberculosis and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis [abstract]. *Arthritis and Rheum*. 2012;64(10):1268.
40. Maiga M, Lun S, Guo H. Risk of tuberculosis reactivation with tofacitinib (CP-690550). *J Infect Dis*. 2012;205:1705-8.
41. Rosengren S, Corr M, Firestein G, Boyle D. The JAK inhibitor CP-690,550 (tofacitinib) inhibits TNF-induced chemokine expression in fibroblast-like synoviocytes: autocrine role of type I interferon. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:440-7.
42. Kremer J, Cohen S, Wilkinson B, Connell C, French J, Gomez-Reino J. A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate alone. *Arthritis Rheum*. 2012;64(4):970-81.
43. Lundquist L, Cole S, Sikes M. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of rheumatoid arthritis. *World J Orthop*. 2014;5(4):504-11.
44. Winthrop K. The effect of tofacitinib on pneumococcal and influenza vaccine responses in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2015;
45. Winthrop K, Hisashi H, Valdez H, Mortensen E, Chew R, Krishnaswami S, et al. Herpes zoster and Tofacitinib Therapy in patients with Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2014;66(10):2675-84.
46. Singh JA, Saag KG, Jr SLB, Akl EA, Bannuru RR, Sullivan MC, et al. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2015;
47. Shbeeb M, Uramoto K, Gibson L. The epidemiology of psoriatic arthritis in Olmsted County, Minnesota, USA, 1982-1991. *J Rheumatol*. 2000;27:1247-50.
48. Zachariae H. Prevalence of joint disease in patients with psoriasis: implications for therapy. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(7):441.
49. Gelfand J, Gladman D, Mease P, Smith N, Margolis D, Nijsten T, et al. Epidemiology of psoriatic arthritis in the population of the United States. *J Am Acad Dermatol*. 2005;53(4):573.
50. Haroon M, Kirby B, Fitzgerald O. High prevalence of psoriatic arthritis in patients with severe psoriasis with suboptimal performance of screening questionnaires. *Ann Rheum Dis*. 2013;72(5):736-40.
51. Walsh N, Crotti T, Goldring S. The effect of inflammation on bone. *Immunol Rev*. 2005;208:228-51.
52. Mease P, Gladman D, Helliwell P, Khraishi M, Fuiman J, Bananis E, et al. Comparative performance of psoriatic arthritis screening tools in patients with psoriasis in European/North American dermatology clinics. *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(4):649-55.
53. Di Lernia V, Ficarelli E, Lallas A, Ricci C. Familial aggregation of moderate to severe plaque psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014;39:801-5.
54. Boehncke W. Etiology and pathogenesis of psoriasis. *Rheum Dis Clin North Am*. 2015;41:665-75.
55. Di Lernia V, Bardazzi F. Profile of tofacitinib citrate and its potential in the treatment of moderate-to-severe chronic plaque psoriasis. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:533-9.
56. Papp K, Menter M, Abe M. . Tofacitinib, an oral janus kinase inhibitor, for the treatment of chronic plaque psoriasis: results from two randomized, placebo-controlled, phase III trials. *Br J Dermatol*. 2015;173:949-61.
57. Bissonnette R, Iversen L, Sofen H. Tofacitinib withdrawal and retreatment in moderate-to-severe chronic plaque psoriasis: a randomized controlled trial. *Br J Dermatol*. 2015;172:1395-406.
58. Schwartz D, Bonelli M, Gadina M, O'Shea J. Type I/II cytokines, JAKs, and new strategies for treating autoimmune diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2016;12(1):25-36.
59. Jabbari A. Reversal of Alopecia Areata Following Treatment With the JAK1/2 Inhibitor Baricitinib. *EBioMedicine*. 2015;2:351-5.
60. Craiglow B, King B. Tofacitinib Citrate. for the Treatment of Vitiligo: A Pathogenesis-Directed Therapy. *JAMA*. 2015;
61. Pieri L, Guglielmelli P, Vannucchi A. Ruxolitinib-induced reversal of alopecia universalis in a patient with essential thrombocythemia. *Am J Hematol*. 2015;90:82-3.
62. Xing L. Alopecia areata is driven by cytotoxic T lymphocytes and is reversed by JAK inhibition. *Nat Med*. 2014;20:1043-9.
63. Harel S. Pharmacologic inhibition of JAK-STAT signaling promotes hair growth. *Sci Adv*. 2015;1:e1500973-e1500973.