

Tocilizumab en el tratamiento de la esclerosis sistémica difusa. A propósito de un caso

SÁEZ-TORRES DE VICENTE M, APOLO CARVAJAL FE

Servicio de Farmacia. Hospital de Zafra. Badajoz (España)

Fecha de recepción: 23/02/2022 - Fecha de aceptación: 21/03/2022

RESUMEN

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica que se caracteriza por el desarrollo de alteraciones vasculares e inmunológicas, junto a una síntesis excesiva de colágeno en la matriz extracelular, que ocasiona una vasculopatía obliterante y fibrosis cutánea y visceral¹. Los tratamientos disponibles tienen una efectividad limitada,

entre los que se encuentran en primera línea fármacos inmunosupresores³. Recientemente se ha propuesto el tratamiento off-label con tocilizumab, anticuerpo monoclonal que inhibe la interleucina 6 (IL-6). Se describe el caso de una paciente con ES en tratamiento con tocilizumab, que aporta información sobre la efectividad y seguridad de tocilizumab en ES.

Palabras clave: **Esclerosis sistémica, tocilizumab, IL-6.**

Tocilizumab in the treatment of diffuse systemic sclerosis. Report of clinical case

SUMMARY

Systemic sclerosis (SS) is a systemic autoimmune disease characterized by the development of vascular and immunological alterations, together with an ex-

cessive synthesis of collagen in the extracellular matrix, which causes obliterative vasculopathy and cutaneous and visceral fibrosis. The available treatments have limited effectiveness, among which immu-

nosuppressive drugs are the first line³. Off-label treatment with tocilizumab, a monoclonal antibody that inhibits interleukin 6 (IL-6), has recently been proposed. The case of a patient with SS undergoing treatment with tocilizumab is described, providing information on the effectiveness and safety of tocilizumab in SS.

Key words: **Systemic sclerosis, tocilizumab, IL-6.**

INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica es una enfermedad autoinmune sistémica compleja, caracterizada por vasculopatía de pequeño vaso y cambios fibróticos en la piel y órganos viscerales. Se pueden distinguir dos tipos según la extensión del área de la piel esclerosada. Compromiso sistémico de la piel se conoce como ES cutánea difusa, y esclerosis limitada a los dedos, manos y antebrazos se conoce como ES cutánea limitada. Los síntomas clínicos de ES incluyen daño vascular, inflamación y fibrosis. No se ha identificado su etiología, pero muchas citoquinas como la interleucina (IL)-6 parecen estar implicadas².

La ES es una enfermedad rara, con una prevalencia variable (entre 30 y 500 casos por cada millón de habitantes) en diferentes países, siendo más frecuente en Estados Unidos, Canadá, Australia y los países del sur de Europa, y menos habitual en Japón y los países del norte de Europa.

En concreto, en España se estima una prevalencia de 277 casos de esclerosis sistémica por millón de habitantes⁴.

La etapa temprana de la enfermedad es precedida por el fenómeno de Raynaud. Los cambios en la piel comienzan con edema que es seguido por el engrosamiento de la piel que conduce a la esclerodactilia. Las úlceras digitales son características comunes que se observan en pacientes y son el resultado de la isquemia debido a la vasculopatía⁵.

Las afecciones que suelen determinar el uso de inmunosupresores son las manifestaciones cutáneas, con la finalidad de evitar o enlentecer la progresión de la rigidez cutánea y las manifestaciones intersticiales pulmonares, con el fin de enlentecer el deterioro de la función pulmonar. El compromiso respiratorio intersticial, la hipertensión arterial pulmonar y el daño cardiovascular se asocian con aumento de la mortalidad en esta enfermedad³.

El tratamiento de las manifestaciones cutáneas en la ES difiere de acuerdo con el síntoma que predomine, pasando desde la esclerosis cutánea establecida hasta la calcinosis cutis, así como el prurito y las telangiectasias. Ningún tratamiento ha demostrado ser curativo y se plantea que el posible beneficio depende del tiempo de inicio de los síntomas y de cuán precoz se realice la introducción de los fármacos. Las alternativas terapéuticas clásicas y también de primera línea para el compromiso cutáneo, son metotrexato, micofenolato mofetilo y ciclofosfamida para los casos refractarios⁶.

El tratamiento de la ES ha sido objeto de intensa investigación en los últimos años. Se ha intentado abordar el componente inflamatorio, el fibrótico y el vascular. En relación con el primero, se han ensayado inmunosupresores de síntesis química como los mencionados y terapias biológicas como tocilizumab.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de una paciente mujer de 44 años, sin antecedentes de interés, con diagnóstico de ES tipo difusa, de afectación predominantemente cutánea, con Raynaud severo. Sin afectación pulmonar intersticial ni datos de hipertensión pulmonar. Enfermedad de 5 años de evolución con progresión rápida de la afectación cutánea con esclerosis generalizada en tronco, cara y extremidades, con esclerodactilia muy severa, que conlleva a dedos en garra en ambas manos. La paciente presentaba además dolor secundario a esta retracción cutánea, por lo que estaba en tratamiento con mórficos y con mala calidad de vida. Estuvo en tratamiento con metotrexato, con el que presentó importante intolerancia digestiva (vómitos), por lo que desde el servicio de Reumatología solicitaron el uso de micofenolato de mofetilo (off label) que tampoco toleró, la paciente presentó malestar general e importante astenia que se resolvieron al suspenderlo.

Con todos estos datos solicitan el uso de tocilizumab subcutáneo a dosis de 162 mg semanal, que desde la Comisión off label se acepta. La paciente realiza el estudio prebiológico y comienza con el tratamiento. Actualmente lleva ocho meses en tratamiento con tocilizumab, a la dosis anteriormente descrita, con muy buena tolerancia y respuesta, ya que la paciente se encuentra mejor y desde entonces no ha vuelto a presentar artritis en codo ni otras extremidades, mejorando también el dolor y la inflamación en rodillas, así como su calidad de vida.

DISCUSIÓN

La patogenia de la ES es compleja y no completamente conocida, aunque hay evidencia del papel de los linfocitos T y B en la producción de citocinas profibróticas y en la activación de los fibroblastos. Una de las citocinas implicada en la patogenia de la ES es la interleucina 6 (IL-6), que se en-

cuentra en concentraciones elevadas en la piel y el suero de pacientes con ES, lo que a su vez se correlaciona con la gravedad de la enfermedad¹.

Sato *et al.* analizó trece citocinas y quimiocinas en sueros de pacientes con ES y descubrió que los niveles de IL-6 se correlacionaban con puntajes de piel de Rodnan modificados que representan el grado de compromiso de la piel⁵.

Son escasos los estudios que evalúan el uso de tocilizumab en ES, solo se ha reportado un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en fase II, un estudio observacional y diversos casos clínicos.

El ensayo clínico FaSScinate, fase II/III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, sugiere que el tratamiento con tocilizumab se asocia con beneficios para la fibrosis de la piel, aunque no consiguió significación estadística. El estudio observacional del EUSTAR y varios casos clínicos apoyan un posible beneficio del tocilizumab en el tratamiento de la induración cutánea, y podría ser efectivo en el tratamiento de la artritis inflamatoria asociada a la ES¹.

Este caso aporta mayor evidencia sobre el beneficio del uso de tocilizumab en ES, ya que la paciente presentó una clara mejoría, principalmente de la artritis inflamatoria, y con muy buena tolerancia, ya que no ha presentado efectos adversos.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernández-Codina A, et al. Utilización de tocilizumab en la esclerosis sistémica breve revisión de la literatura. Rev Clin Esp. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2018.02.011>.
2. Bobeica C, Niculet E, Tatu AL, Craescu M, Vata D, Statescu L, Iancu AV, Musat CL, Draganescu ML, Onisor C, Lungu M, Fotea S, Nechita A, Stefanescu BI, Gheuca-Solovastru L. Old and new therapeutic strategies in systemic sclerosis (Review). Exp Ther Med. 2022 Feb;23(2):134. doi: 10.3892/etm.2021.11057. Epub 2021 Dec 13. PMID: 35069815; PMCID: PMC8756424.
3. Graña Diego, Bérez Adriana, Carlomagno Adriana, Silveira Gonzalo, Rebella Martín, Danza Alvaro. Inmunosupresores en la Esclerosis Sistémica. Uso y respuestaterapéutica. Rev Urug Med Int. [Internet]. 2021 [citado 2022 Feb 17] 6(3):2230. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S239367972021000300022&lng=es. Epub 01Dic2021. <http://dx.doi.org/10.26445/06.03.2>.
4. Sociedad Española de Reumatología. La supervivencia de los pacientes con esclerodermia ha mejorado en la última década. <https://www.ser.es/la-supervivencia-de-los-pacientes-con-esclerodermia-ha-mejorado-en-la-ultima-decada/>.
5. Shima, Y. Cytokines Involved in the Pathogenesis of SSc and Problems in the Development of Anti-Cytokine Therapy Cells. 2021, 10, 1104. <https://doi.org/10.3390/cells10051104>.
6. Zhu JL, Black SM, Chen HW and Jacobe HT. Emerging treatments for scleroderma/systemic sclerosis. Faculty Reviews 2021 10:(43) <https://doi.org/10.12703/r/10-43>.



Este obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional.