

DOI: 10.26445/06.03.2

ARTICULO ORIGINAL

Inmunosupresores en la Esclerosis Sistémica. Uso y respuesta terapéutica.

Immunosuppressants in Systemic Sclerosis.
Use and therapeutic response.

Imunossupressores na Esclerose Sistêmica.
Uso e resposta terapêutica.

Diego Graña

ORCID: 0000-0001-8979-4692

Internista. Profesor Adjunto de Clínica Médica. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas del Hospital Pasteur y de AEPSM.

Adriana Bérez

ORCID: 0000-0002-1228-400X

Internista. Reumatóloga. Coordinadora de la Unidad de Enfermedades Sistémicas de la AEPSM.

Adriana Carlomagno

ORCID: 0000-0001-7350-366X

Internista. Asistente de Clínica Médica. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de MUCAM.

Gonzalo Silveira

ORCID: 0000-0002-5582-4563

Internista. Ex Asistente de Clínica Médica. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de MUCAM.

Martín Rebella

ORCID: 0000-0002-1925-4022

Internista. Profesor Adjunto de Clínica Médica. Coordinador Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de MUCAM..

Alvaro Danza

ORCID: 0000-0001-9070-2230

Internista. Farmacólogo. Profesor Agregado de Clínica Médica. Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de MUCAM. Jefe del Departamento de Medicina de AEPSM.

Resumen: Introducción. La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad compleja y heterogénea. Su abordaje terapéutico y oportunidad de inmunosupresión no está completamente sistematizada y constituye un reto. Objetivo. Describir los usos y respuesta terapéutica a los inmunosupresores (IS) en una cohorte de pacientes con ES. Metodología. Se identificaron los pacientes con Esclerosis sistémica asistidos en dos unidades de enfermedades autoinmunes sistémicas. Se incluyeron los que recibieron IS. Variables estudiadas: sexo, edad y motivo de IS. En los que presentaron compromiso respiratorio se analizaron los resultados de las pruebas de función respiratoria pre y postratamiento. Resultados. 20 pacientes, 17 de sexo femenino. Edad media 64 años. Principal indicación de IS: compromiso respiratorio seguido del cutáneo-articular. Se realizó inducción en 75% de los pacientes respiratorios vs. 12% con otro compromiso. Micofenolato mofetil fue el inmunosupresor más utilizado. Conclusiones. El uso de IS predomina en el compromiso respiratorio de los pacientes con ES. Se observó un mayor uso de MMF respecto a otros IS así como una respuesta favorable en las pruebas de función respiratoria en los pacientes tratados con IS.

Palabras clave: tratamiento, esclerosis sistémica, inmunosupresión.

Abstract: Introduction. Systemic sclerosis (SS) is a complex and heterogeneous disease. Its therapeutic approach and immunosuppression opportunity is not completely defined, it remains a challenge. Objective. To describe the usage and therapeutic response to immunosuppressive agents (IS) in a cohort of patients with SS. Methodology. Patients with SS assisted in 2 units of systemic autoimmune diseases were selected. Those who received IS were included. Variables studied were sex, age and IS indication. Those with respiratory manifestations were assessed with functional lung tests previous and after treatment. Results. 20 patients, 17 females. The mean age was 64 years old. The main indication of IS was respiratory manifestations followed by skin and articular symptoms. Induction treatment was indicated in 75% of respiratory patients vs. 12% in those with other manifestations. Mycophenolate mofetil was the most widely immunosuppressive agent employed. Conclusions. The main prescription of IS in SS was for patients with respiratory manifestations. An increased use of MMF among other IS was observed as well as a favourable response in lung function tests in patients treated with IS.

Key words: treatment, systemic sclerosis, immunosuppression

Resumo: Introdução. A esclerose sistêmica (ES) é uma doença complexa e heterogênea. Sua abordagem terapêutica e oportunidade de imunossupressão não estão totalmente sistematizadas e constituem um desafio. Objetivo. Descreva os usos e resposta terapêutica a imunossupressores (SI) em uma coorte de pacientes com SS. Metodologia. Foram identificados pacientes com esclerose sistêmica atendidos em duas unidades de doenças autoimunes sistêmicas. Aqueles que receberam IS foram incluídos. Variáveis estudadas: sexo, idade e motivo do IS. Naqueles com comprometimento respiratório, foram analisados os resultados dos testes de função respiratória pré e pós-tratamento. Resultados. 20 pacientes, 17 mulheres.

Idade média 64 anos. Principal indicação para IS: comprometimento respiratório seguido de cutâneo-articular. A indução foi realizada em 75% dos pacientes respiratórios vs. 12% com outro compromisso. O micofenolato de mofetil foi o imunossupressor mais amplamente utilizado. Conclusões. O uso de SI predomina no comprometimento respiratório de pacientes com SS. Um maior uso de MMF foi observado em comparação com outros ISs, bem como uma resposta favorável em testes de função respiratória em pacientes tratados com IS.

Palavras-chave: tratamento, esclerose sistêmica, imunossupressão.

Recibido: 28/04/2021 - **Aceptado:** 04/09/2021

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémica del Hospital Pasteur (ASSE) – Facultad de Medicina - Universidad de la República, de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos (AEPSM – IAMC), y de Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica (MUCAM – IAMC). Uruguay.

Correspondencia. E-mail: alvarodanza@gmail.com

Introducción

La esclerosis sistémica (ES) es una enfermedad autoinmune sistémica compleja, caracterizada por la presencia de fibrosis, vasculopatía de pequeño vaso y compromiso inflamatorio de órganos internos en un contexto de autoinmunidad. Desde el punto de vista fisiopatológico se caracteriza por remodelación de la matriz extracelular, reparación con fibrosis, inflamación, daño microvascular e hipoxia tisular ^(1,2).

El tratamiento de la ES es particularmente complejo debido a que es una enfermedad con manifestaciones clínicas heterogéneas, con una base patogénica y evolución muy variable de unos pacientes a otros y las opciones terapéuticas suelen ser no curativas ⁽³⁾. El uso de los fármacos inmunosupresores en esta enfermedad ha ido creciendo con el correr de los años en la medida que los trabajos publicados fueron documentando su beneficio. Se ha postulado que inflamación y fibrosis corren en paralelo, por lo que la reducción de la primera podría enlentecer el desarrollo de la segunda.

Como en otras enfermedades autoinmunes sistémicas, el desafío consiste en inducir la remisión o los menores niveles de actividad posibles, de manera rápida y sostenida en el tiempo. Esta remisión debe lograrse de manera precoz y con la menor cantidad de efectos adversos, de forma tal de provocar el menor impacto posible en la calidad de vida del paciente. En general, el tratamiento de la enfermedad consiste en el manejo de las complicaciones de los órganos involucrados ⁽¹⁻³⁾.

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 enfermedad. La caída de la capacidad vital forzada es de mal pronóstico, relacionándose con aumento de la mortalidad ⁽⁴⁾.

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 metotrexate (MTX), micofenolato mofetilo (MMF) y ciclofosfamida (CFM) para los casos refractarios ^(5,6).

A partir del *Sclerodema Lung Study II (SLSII)* del año 2016, se sugirió un beneficio de micofenolato mofetilo (MMF) para el tratamiento del compromiso pulmonar intersticial (EPI) respecto a la CFM. No obstante, esta última continúa siendo un pilar terapéutico en los casos graves y refractarios, en particular para el tratamiento de inducción a la remisión. En cambio, para el mantenimiento de la remisión, la azatioprina no ha perdido vigencia, si bien el uso de MMF viene ganando terreno ⁽⁷⁾.

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. En este último aspecto conviene señalar al menos dos moléculas, Rituximab y Tocilizumab ^(8,9).

Rituximab (RTX) es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra el marcador linfocitario CD-20. El grupo de investigación en esclerodermia de la liga europea contra el reumatismo, denominado EUSTAR ha sugerido un beneficio del RTX tanto en la estabilización de las pruebas de función pulmonar como de la rigidez cutánea.

Recientemente se ha publicado un metaanálisis que analizó la respuesta al tratamiento con RXT en 575 pacientes -83 % de sexo femenino- incluidas en 20 artículos, con una media de edad de 48,8 años, una duración media de la enfermedad de 5,74 años y predominio de formas difusas de la enfermedad. En este metaanálisis se evidencia que a 6 meses existe una mejoría no significativa en la capacidad vital forzada (CVF) y un ascenso estadísticamente significativo, pero clínicamente modesto, de la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO) del orden del 3,5%. A 12 meses el impacto es mayor, puesto que se aprecian mejoras estadísticamente significativas tanto en la DLCO como en la CVF. Este beneficio se constata también al comparar con los grupos control a 12 meses en la CVF. Es de destacar que también se observó una mejoría en la rigidez cutánea a 12 meses cuantificada mediante la escala de Rodnan modificada. Los efectos adversos fueron fundamentalmente infecciones respiratorias y reactivación de herpes zóster en pacientes que recibían concomitantemente glucocorticoides. Es de destacar, si bien

se toman los recaudos metodológicos necesarios para disminuir los sesgos, este metaanálisis incluye estudios relativamente heterogéneos en cuanto a los tratamientos concomitantes y presentaciones clínicas. Los resultados son alentadores, pero no definitivos⁽¹⁰⁻¹³⁾.

Tocilizumab (TCZ) es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la interleuquina 6 (IL-6). Se ha postulado que la elevación de este mediador inflamatorio se relaciona con la rigidez cutánea. En un estudio de fase II a 24 semanas se observó una disminución de la rigidez cutánea en el grupo que había recibido TCZ respecto a tratamiento estándar, pero no se alcanzó la significación estadística. Posteriormente se realizó un estudio de fase III a 48 semanas, que incluyó 105 pacientes en la rama TCZ y 107 en la rama placebo. El estudio no alcanzó la significación estadística en lo que respecta a la disminución de la velocidad de progresión de la rigidez cutánea. Sin embargo, se observó un enlentecimiento en la caída de la función pulmonar, que era una variable respuesta secundaria (*endpoint* secundario). Se trata de resultados promisorios en relación a la preservación de la función pulmonar, pero nuevamente no categóricos^(14,15).

Por último, el tratamiento de la fibrosis pulmonar también ha sido objeto de intensa investigación. En el año 2019 se publicó el estudio SENSICIS (seguridad y eficacia de Nintedanib en la Esclerosis Sistémica). Nintedanib es un inhibidor intracelular de la tirosín-quinasa que está aprobado para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática. Se trató de un estudio multicéntrico que aleatorizó pacientes con enfermedad intersticial pulmonar confirmada por tomografía de alta resolución, con al menos 10% de fibrosis y con CVF de un 40% y DLCO entre 30-89% del esperado respectivamente. La media de edad fue 54 años, la mitad de los pacientes incluidos presentaron forma difusa y la otra mitad limitada de la ES. El estudio consistió en administrar Nintedanib 150 mg cada 12 horas en la rama intervención (288 pacientes) comparado contra tratamiento estándar (287 pacientes). La variable principal de respuesta fue la tasa de descenso de la CVF a 52 semanas (1 año) de seguimiento. En dicho plazo se objetivó un descenso medio de 50,7 ml en la rama intervención respecto a 95,1 ml en la rama placebo (diferencia 41 ml/año, $p=0.04$). No hubo diferencias significativas en otras variables secundarias, como la rigidez cutánea o la calidad de vida. En la rama Nintedanib hubo mayor discontinuación del tratamiento por efectos adversos (16 vs. 8,7%). El efecto adverso más frecuente fue la diarrea, reportado en 75% de los pacientes que recibieron el medicamento. También se observó elevación de las enzimas hepáticas en mayor proporción en el grupo Nintedanib (4,9% vs. 0,7%)^(16,17).

Por lo tanto, el abordaje terapéutico en general y el tratamiento inmunosupresor en particular continúan siendo un desafío en esta enfermedad, debiendo individualizarse los esquemas terapéuticos para cada paciente.

El objetivo de este trabajo consiste en describir los usos y respuesta terapéutica a los inmunosupresores (IS) en una cohorte de pacientes con ES asistidos en 2 Unidades de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas.

Metodología

Se identificaron de nuestros registros los pacientes con ES clasificados según los criterios de EULAR/ACR 2013 (18), asistidos en dos unidades de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas de Montevideo entre 01/2018 y 01/2019. Se incluyeron sólo los que recibieron tratamiento IS.

Las variables consideradas fueron: sexo, edad, motivo de inmunosupresión. La respuesta terapéutica en los pacientes con afección respiratoria se evaluó mediante la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y la capacidad vital forzada (CVF) pretratamiento (T0) y 6-12 meses postratamiento (T1). El grado de descenso de la CVF se la clasificó en: a) severa: <49% del esperado; b) moderada: 50-64% del esperado; leve: >65% del esperado. El grado de descenso de la DLCO se clasificó en: a) levemente descendida: 80-70% del esperado; b) moderadamente descendida: 69 – 50% del esperado; c) severamente descendida: menor o igual de 49% del esperado.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes según formulario precodificado.

Las variables cuantitativas se presentan con mediana y rango intercuartílico (RIC).

Las variables cualitativas se presentan mediante frecuencias absoluta y relativa.

Para la comparación de las variables se emplearon pruebas no paramétricas (distribución no normal) para variables continuas y test de Chi cuadrado para variables categóricas. Se consideró un nivel de significación estadística menor a 0.05. Los datos y gráficos se procesaron en el programa informático SPSS.

El trabajo se desarrolló de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial en su última enmienda, así como con las recomendaciones del Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas de la Organización Mundial de la Salud del año 2016 (CIOMS-2016) (19,20). Se obtuvo autorización de las Direcciones Técnicas de cada institución participante. Los datos de los participantes fueron tratados con absoluta confidencialidad.

Resultados

Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales 17 (85%) fueron de sexo femenino. La mediana de edad fue de 64.5 (40-87) años. El motivo de inmunosupresión fue respiratorio en 12/20 pacientes (60%) y cutáneo-articular en 8/20 (40%).

Recibieron tratamiento de inducción 9/12 de los pacientes con compromiso respiratorio y 1/8 de los pacientes con compromiso cutáneo-articular, $p < 0.05$. En efecto, es más frecuente el uso de tratamiento de inducción en casos de compromiso respiratorio que articular.

El tratamiento de inducción terapéutica en 1/9 casos respiratorios se realizó con CFM y en 8/9 restantes se realizó con MMF. El único caso con compromiso cutáneo-articular recibió inducción con CFM.

En 7/12 de los pacientes con compromiso respiratorio al tratamiento de inducción se asoció un ciclo de pulsos de metilprednisolona (MTP) endovenosa. La dosis acumulada fue menor a 1,5 gramos en cada ciclo.

El tratamiento de mantenimiento de los casos respiratorios se realizó en base a AZA en 5/12 y con MMF en 7/12.

El tratamiento de mantenimiento en el compromiso cutáneo-articular se realizó en base a AZA en 2/8 y MTX en 6/8.

La CVF en T0 estaba descendida en forma severa en 3/12 pacientes, moderada en 7/12 y leve en 2/12. La CVF en T1 se encontraba descendida en forma leve en 8/12, moderada en 3/12 y severa 1/12, $p < 0.05$ (gráfico 1, tabla 1). Por lo tanto, se verifica una respuesta terapéutica favorable, evidenciando en T1 una mayor proporción de pacientes con CVF disminuida en grado leve y moderado que en T0 (previo al inicio del tratamiento inmunosupresor).

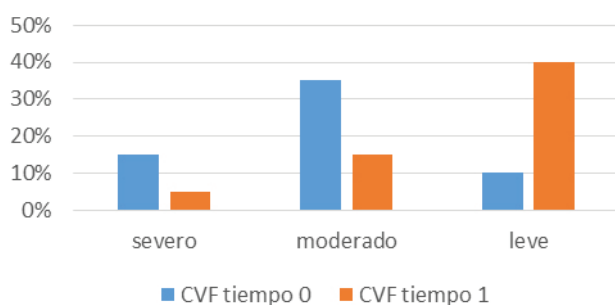


Gráfico 1: Capacidad Vital Forzada (CVF) pre-tratamiento (tiempo 0) y post-tratamiento (tiempo 1)

| Descenso | CVF tiempo 0 | CVF tiempo 1 |
|----------|--------------|--------------|
| SEVERO | 25% | 8% |
| MOD | 60% | 25% |
| LEVE | 15% | 67% |

Tabla 1: Capacidad Vital Forzada (CVF) pre-tratamiento (tiempo 0) y post-tratamiento (tiempo 1)

La DLCO en T0 se presentó levemente descendida en 2/12, moderadamente descendida en 5/12 y severamente descendida en 5/12. Por su parte la DLCO en T1 se encontraba severamente disminuida en 1/12, moderadamente descendida en 3/12 y levemente descendida en 8/12, $p < 0.05$ (gráfico 2, tabla2).

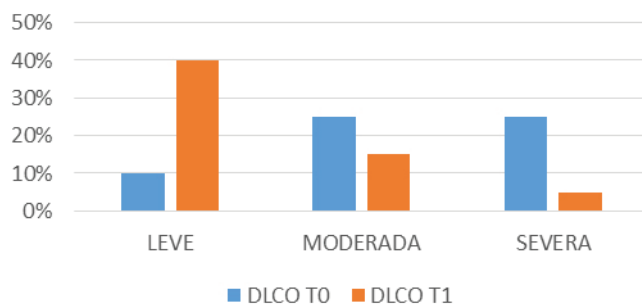


Gráfico 2: Difusión de monóxido de carbono (DLCO) pre-tratamiento (tiempo 0) y post-tratamiento (tiempo 1)

| Compromiso | DLCO T0 | DLCO T1 |
|------------|---------|---------|
| LEVE | 15% | 67% |
| MODERADA | 42% | 25% |
| SEVERA | 42% | 8% |

Tabla 2: Difusión de monóxido de carbono (DLCO) pre-tratamiento (tiempo 0) y post-tratamiento (tiempo 1)

Discusión

Nuestras observaciones son concordantes con las recomendaciones. En efecto, en el compromiso intersticial respiratorio debe realizarse un tratamiento de inducción y de mantenimiento enérgico para intentar enlentecer la progresión del daño pulmonar. Al mismo tiempo, el tratamiento precoz y oportuno del compromiso cutáneo podría detener la progresión de la rigidez cutánea ^(1, 21).

En la actualidad no hay evidencia científica sobre la efectividad a largo plazo de ninguno de los fármacos que empleamos para intentar minimizar el depósito cutáneo de fibras de colágeno. No se recomienda el uso de tratamiento sistémico cuando el endurecimiento de la piel se limita a la zona distal de las extremidades, con o sin afección facial. Sin embargo, se puede considerar su uso en pacientes con sospecha de esclerodermia difusa precoz, y rigidez progresiva de la piel. Para ello se recomienda controlar periódicamente al paciente mediante la escala cutánea modificada de Rodnan. En este sentido, el tratamiento puede ser favorable en la fase precoz e inflamatoria, y muy poco eficaz en la fase tardía, con fibrosis y atrofia. Se recomienda iniciar el tratamiento antes de que la esclerosis cutánea alcance el pico máximo, que en la mayoría de los casos ocurre entre los 24 y 36 meses ^(21, 22).

Los pacientes con esclerosis cutánea que progresan rápidamente en sentido proximal, en particular los que tienen anticuerpos anti-topoisomerasa I (en nuestro medio anti-Scl70), deberán ser evaluados por eventual compromiso pulmonar puesto que puede coexistir. Se ha sugerido no utilizar MTX en pacientes con este perfil clínico e inmunológico debido al riesgo potencial de este fármaco de desarrollar complicaciones respiratorias. Se trata de un tema de debate, en particular en el tratamiento de la Artritis Reumatoide (AR), más allá de lo cual MTX es de primera elección en la AR y en la ES con esclerosis cutánea progresiva artritis y/o miositis. En línea con estas recomendaciones, en nuestro trabajo MTX fue el fármaco más utilizado para el tratamiento de mantenimiento de los pacientes con compromiso cutáneo-articular, seguido de AZA en menor medida. Se trata de un fármaco seguro, accesible y con amplia experiencia de uso en nuestro medio ^(4, 23).

Por su parte, la CFM es un inmunosupresor que ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la ES. Uno de los estudios más significativos fue el Sclerodema Lung Study I (SLS I) que incluyó 145 pacientes con ES y compromiso cutáneo y afección pulmonar concomitante. Los pacientes recibieron CFM por vía oral durante 12 meses o placebo. El estudio evidenció una mejora significativa en las pruebas de función pulmonar y en la rigidez cutánea. Pero esta mejora sólo se constató en los pacientes con ES difusa respecto al grupo placebo durante el período de tratamiento. Esta diferencia respecto al grupo placebo desapareció a los pocos meses de la finalización del tratamiento con CFM, por lo que su uso quedó acotado a aquellos pacientes refractarios a otros tratamientos previos o con afección de otros órganos. En nuestro trabajo hubo un único paciente con compromiso cutáneo-articular que recibió inducción con CFM siguiendo posteriormente con MTX como tratamiento de mantenimiento ^(24 - 26).

En nuestra serie se evidencia una razonable mejora de las pruebas de función pulmonar. Es probable que el tiempo de observación reducido magnifique este efecto que luego posiblemente se reducirá. En el mismo sentido, el tipo de muestreo (no probabilístico) hace que sea probable cierto sesgo de selección, habiendo tratado a los que tenían más chance de respuesta y en consecuencia menor compromiso fibrótico.

No obstante, el tratamiento se muestra efectivo a corto plazo, lo cual redundará muy probablemente en una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Otro medicamento que ha aumentado su uso en el tratamiento de esta enfermedad es MMF. Se trata de un inmunosupresor efectivo, con buena tolerabilidad y aceptable perfil de seguridad. Algunos estudios iniciales ya evidenciaban el beneficio de este fármaco en el compromiso cutáneo con mejoras variables en la escala de Rodnan modificada. El SLS II fue un estudio prospectivo doble ciego que incluyó 106 pacientes que fueron aleatorizados a recibir MMF vía oral por 24 meses o CFM vía oral durante 12 meses seguido de placebo los 12 meses siguientes. Se observó que el tratamiento con MMF 3000 mg/d por 24 meses fue comparable a la rama CFM por vía oral, en lo que respecta al control de la esclerosis cutánea y en la estabilización de las pruebas de función pulmonar, aunque con menos efectos adversos y una mayor durabilidad de los cambios producidos⁽⁷⁾. Posteriormente, otros trabajos apoyan el beneficio relativo de MMF en la mejora de la esclerosis cutánea, así como en el entretimiento en la caída de la CVF y la DLCO en los pacientes con compromiso pulmonar intersticial. La mayoría de los pacientes de nuestro estudio con compromiso pulmonar recibieron inducción con MMF y continuaron con este fármaco como tratamiento de mantenimiento. Sólo 5 pacientes recibieron AZA como tratamiento de mantenimiento, lo cual evidencia que continúa siendo un fármaco alternativo frente a la no disponibilidad o intolerancia al MMF⁽²⁷⁻²⁹⁾.

Por último, y como mencionamos más arriba, es necesario recordar el uso cada vez más frecuente de fármacos biológicos en el tratamiento de la afección pulmonar intersticial vinculada a la ES. Por el momento, Rituximab sigue siendo el tratamiento con resultados más interesantes en detener la progresión del deterioro de las pruebas de función respiratoria. Próximamente se conocerán los resultados del estudio RECITAL, que empleó RTX vs. CFM de primera línea en el compromiso intersticial pulmonar de ES, síndrome antisintetasa y enfermedad mixta del tejido conjuntivo⁽³⁰⁾.

En nuestro trabajo no tuvimos pacientes tratados con RTX por compromiso respiratorio ni cutáneo puesto que su uso en nuestro medio está limitado a otras indicaciones y el acceso a este tratamiento es restringido. La tabla 3 presenta un esquema de los tratamientos habitualmente empleados en nuestro medio, tanto en primera como en segunda línea, como en circunstancias de refractariedad a los tratamientos previos, en las cuales recurrimos a terapias de rescate.

| Tratamiento recomendado | Manifestaciones cutáneo – articulares | Compromiso pulmonar intersticial |
|------------------------------|---------------------------------------|--|
| Primera línea de tratamiento | Inducción y mantenimiento con: MTX | Inducción: CFM o MMF Mantenimiento: MMF o AZA Ocasionalmente la inducción puede acompañarse de pulsos de MTP |
| Segunda línea | MMF | Rotar tratamiento de primera línea o ir a terapia de rescate |
| Tratamiento de rescate | RITUXIMAB | |

Tabla 3: Esquema de los tratamientos habitualmente empleados en nuestro medio

Nuestro trabajo tiene debilidades, derivadas de un análisis de una serie de casos pequeña y de una experiencia limitada. Sin embargo, permite observar el uso de tratamiento inmunosupresor en pacientes con ES. Lo reducido de la muestra, el breve período de seguimiento y el diseño del estudio no permite comparar tratamientos.

Conclusiones

Es necesario enfatizar el tratamiento precoz y enérgico del compromiso intersticial respiratorio y de la rigidez cutánea rápidamente progresiva. Esto requiere pesquisar rápidamente estas complicaciones. Estos tratamientos, correctamente indicados y controlados en grupos especializados son, por el momento, una herramienta casi única en el tratamiento de esta desafiante enfermedad.

Conflictos de Interés

No hay conflictos de interés para declarar con relación a este estudio.

Bibliografía

- 1- Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, Becker M, Kulak A, Allanore Y, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:1327-39.
- 2- Desbois A, Cacoub P. Systemic sclerosis: an update in 2016. *Autoimmunity Reviews* 2016; (15):417-26.
- 3- Graña D, Vargas A, Berez A, Goñi M, Danza A. Esclerosis Sistémica: forma de presentación y manejo terapéutico. Experiencia de un grupo de trabajo en Enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev.urug. med.interna.* 2018; 1:15-22. <http://dx.doi.org/10.26445/rmu.3.1.2>
- 4- Walker KM, Pope J; participating members of the Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC); Canadian Scleroderma Research Group (CSRG). Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum.* 2012 Aug;42(1):42-55. doi: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.003.
- 5- Shah AA, Wigley FM. My approach to the treatment of scleroderma. *Mayo Clin Proc.* 2013 Apr;88(4):377-93. doi: 10.1016/j.mayocp.2013.01.018
- 6- van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol.* 1996 Apr;35(4):364-72. doi: 10.1093/rheumatology/35.4.364.
- 7- Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, Furst DE, Khanna D, Kleerup EC, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-19.
- 8- Nagaraja V, Denton CP, Khanna D. Old medications and new targeted therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2015; 54(11):1944-53.
- 9- Erre GL, Sebastiani M, Fenu MA, Zinellu A, Floris A, Cavagna L, et al. Efficacy, Safety, and Tolerability of Treatments for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(8):2560.
- 10- Daoussis D, Melissaropoulos, K. A multicentre, open label, comparative study of B-cell depletion therapy with Rituximab for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Semin Arthritis and rheumatism.* 2017; 47:625-31.
- 11- Jordan S, Distler JH, Maurer B, Huscher D, van Laar JM, Allanore Y, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2014;0:1-7.
- 12- Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, Mukherjee A, Sircar G, Ghosh P. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(2):557-67.
- 13- Lepri G, Avouac J, Airò P, Anguita Santos F, Bellando-Randone S, Blagojevic J, et al. Effects of rituximab in connective tissue disorders related interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol.* 2016;34 Suppl 100(5):181-5.
- 14- Khanna D, Denton CP, Jähreis A, van Laar JM, Frech TM, Anderson ME, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet.* 2016;387(10038):2630-40.
- 15- Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al; focuSSced investigators. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):963-74.
- 16- Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med.* 2019;380(26):2518-28.
- 17- Kuwana M, Azuma A. Nintedanib: New indication for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Mod Rheumatol.* 2020;30(2):225-31.
- 18- van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(11):1747-55.

- 19- World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
- 20- Council for International Organizations of Medical Sciences. International Ethical Guidelines for Health-Related Research Involving Humans [Internet]. Geneva, Switzerland: Council for International Organizations of Medical Sciences; 2016. [acceso: 15/04/2021] Disponible en: <http://www.cioms.ch>.
- 21- Nihtyanova SI, Denton CP. Current approaches to the management of early active diffuse scleroderma skin disease. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 Feb;34(1):161-79; viii. doi: 10.1016/j.rdc.2007.11.005.
- 22- Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, et al. A randomized controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44:1351-8.
- 23- Al Nokhatha SA, Harrington R, Conway R. Is methotrexate contra-indicated in lung involvement of rheumatoid arthritis? *Joint Bone Spine*. 2020;87(6):535-7.
- 24- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. For the scleroderma lung study research group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354:2655-66.
- 25- Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, et al. Effects of one year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176: 1026-34.
- 26- Culp Silver K, Silver R. Management of systemic-sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheum Dis Clin N Am* 2015; 41: 439-57.
- 27- Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O, Ruscitti P, Di Benedetto P, Carubbi F, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol Int* 2017;37:853-63.
- 28- Volkman E, Tashkin D. Treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: A review of existing and emerging therapies. *Ann Am Thorac Soc* 2016; 13: 2045-56.
- 29- Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, Nalianda K, Sreenath S. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther*. 2016 Jun 2;18(1):123. doi: 10.1186/s13075-016-1015-0.
- 30- Saunders P, Tshipouri V, Keir GJ, Ashby D, Flather MD, Parfrey H, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for the treatment of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (RECITAL): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 15;18(1):275.

Aporte de cada autor al trabajo

Diego Graña: concepción y diseño del trabajo, adquisición, análisis e interpretación de los datos, redacción de los borradores del manuscrito.

Adriana Bérez: diseño del trabajo y adquisición de datos.

Gonzalo Silveira: diseño del trabajo y adquisición de datos.

Adriana Carlomagno: diseño del trabajo y adquisición de datos.

Martín Rebella: diseño del trabajo y adquisición de datos.

Álvaro Danza: concepción y diseño del estudio, análisis, procesamiento e interpretación de los datos, redacción del borrador y de la versión final del manuscrito.