

TRABAJO FIN DE GRADO

# **Esclerosis sistémica: prevención y seguimiento farmacoterapéutico**

Autor/a: Ana Fernández Pacheco

Tutor/a: Mabel Soriano Torres

Cotutor/a: Esther Sánchez Sánchez

Curso académico 2022 / 2023

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios

CEM: Células Estromales Mesenquimales

CIMA: Centro de Información online de Medicamentos Autorizados

CVF: Capacidad Vital Forzada

EC: Esclerosis Cutánea

EPI: Enfermedad Pulmonar Intersticial

EPI-ES: Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a ES

ES: Esclerosis Sistémica

FPI: Fibrosis Pulmonar Intersticial

HAP: Hipertensión Arterial Pulmonar

MMF: Micofenolato de Mofetilo

PMR: Puntuación Modificada de Rodnan

TCAR: Tomografía Computarizada de Alta Resolución

TCMH: Trasplante autológico de Células Madre Hematopoyéticas

## ÍNDICE

1. RESUMEN .....	3
2. ABSTRACT .....	3
3. INTRODUCCIÓN .....	4
4. OBJETIVO.....	5
6.1. Medicamentos más utilizados en el tratamiento de esclerosis sistémica .	8
6.1.1 Bosentan.....	8
6.1.2. Inmunosupresores .....	9
6.1.3. Corticoides.....	10
6.2. Tratamiento de diversas manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica.....	10
6.2.1. Afectación cutánea .....	10
6.2.2. Afectación pulmonar .....	13
7. NUEVAS PERSPECTIVAS .....	14
8. CONCLUSIONES.....	17
9. BIBLIOGRAFÍA .....	18

## **1. RESUMEN**

La esclerosis sistémica es una enfermedad reumática rara, crónica e incapacitante con carácter autoinmune que combina trastornos vasculares, inflamatorios, inmunológicos y de coagulación. Presenta manifestaciones a nivel cutáneo, pulmonar, renal, cardíaco y digestivo, siendo la primera la más característica. En la manifestación cutánea se produce un entumecimiento de las manos y pies principalmente, con generación de ulceraciones digitales que pueden conllevar a necrosis o la pérdida de las yemas de los dedos. Los pacientes que presentan esclerosis sistémica frecuentemente desarrollan otras complicaciones como puede ser la enfermedad pulmonar intersticial. Por ello, suelen someterse a una evaluación de la función pulmonar a través de la tomografía computarizada de alta resolución.

El tratamiento actual es sintomático, enfocado a paliar las diversas complicaciones de esta enfermedad puesto que no se dispone de un tratamiento etiológico ni específico para la enfermedad, siendo el enfoque principal el uso de inmunosupresores junto con corticoides. El inmunosupresor utilizado por excelencia es el Micofenolato de mofetilo por su perfil de efectos adversos favorable habiendo otros que también se utilizan como Ciclofosfamida, Nintedanib y Azatioprina. Otros fármacos utilizados son los anticuerpos monoclonales como Rituximab o Tocilizumab con actividad inmunosupresora y agentes antifibróticos como Pirfenidona.

Se están estudiando nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a mejorar la calidad de vida de los pacientes y progresión de la enfermedad como el trasplante autológico de células madre hematopoyéticas o la infusión de células estromales mesenquimales.

## **2. ABSTRACT**

Systemic sclerosis is a rare, chronic and disabling autoimmune rheumatic disease that combines vascular, inflammatory, immunological and coagulation disorders. It presents cutaneous, pulmonary, renal, cardiac and digestive manifestations, being the first the most characteristic. In the cutaneous manifestation there is numbness of the hands and feet mainly, with generation of digital ulcerations that can lead to necrosis or loss of the fingertips. Patients with

systemic sclerosis often develop other complications such as interstitial lung disease. Therefore, they usually undergo lung function evaluation by high-resolution computed tomography.

Current treatment is symptomatic, focused on palliating the several complications of this illness since there is no etiological or specific treatment for the disease, the main approach being the use of immunosuppressants together with corticosteroids. The immunosuppressant used for excellence is Mycophenolate mofetil due to its favorable adverse effect profile, while others such as Cyclophosphamide, Nintedanib and Azathioprine are also used. Other drugs used are monoclonal antibodies such as Rituximab or Tocilizumab with immunosuppressive activity and antifibrotic agents such as Pirfenidone.

New therapeutic strategies aimed at improving patients' quality of life and disease progression such as autologous hematopoietic stem cell transplantation or infusion of mesenchymal stromal cells are being studied.

### **3. INTRODUCCIÓN**

La Esclerosis Sistémica (ES), también conocida como esclerodermia, es un trastorno autoinmune caracterizado por cambios morfológicos en el tejido conectivo, principalmente la piel, seguido de órganos viscerales (1,2). Es una enfermedad rara, crónica e incapacitante. Presenta la mayor mortalidad entre todas las enfermedades reumáticas (1,3), siendo mucho más común en mujeres que en hombres (4).

Según la Sociedad Española de Reumatología, en 2021 la prevalencia estimada fue de 277 casos de ES por millón de habitantes a nivel nacional, lo que supone aproximadamente 13.000 afectados (5).

La fisiopatología implica una activación inmunitaria general con generación de autoanticuerpos, daño vascular, deterioro de la angiogénesis y acumulación excesiva de matriz extracelular. Se combinan tanto trastornos vasculares como inflamatorios, inmunológicos y de la coagulación sanguínea (1,2).

Inicialmente presenta una inflamación temprana de las células endoteliales seguida de un infiltrado inflamatorio linfocitario alrededor de los vasos sanguíneos afectados. Posteriormente, se desarrolla un depósito denso

de matriz extracelular con miofibroblastos activados y haces de colágeno homogenizados, desarrollándose ulceraciones digitales que conducen a necrosis y pérdida de las yemas de los dedos (6).

El aspecto más característico de la ES es la lesión cutánea. Se produce entumecimiento de los dedos de las manos y pies, oídos, nariz, y el color de la piel cambia de blanco pálido a azul por la limitación de oxígeno en la sangre (1,2). Sin embargo, esta enfermedad no solo afecta a la piel, aunque esta sea la más perjudicada, también afecta a múltiples sistemas de órganos como pulmones, riñones, corazón y tracto gastrointestinal, con diversos grados de severidad (3,6), siendo casi la mitad de las muertes debidas a trastornos cardiovasculares o pulmonares; por ello, suele realizarse un manejo sintomático de las complicaciones orgánicas (1,6).

En cuanto al diagnóstico, todavía hay ciertas limitaciones (1). Los médicos a menudo tienen dificultades para diagnosticar la ES en las primeras etapas de la enfermedad; sin embargo, el cuadro clínico de la enfermedad avanzada es muy característico (3,6). Uno de los primeros signos de la esclerodermia es el fenómeno de Raynaud, basado en una isquemia periódica de los dedos provocada por frío o estrés y la fatiga, aunque estos síntomas no son específicos de la enfermedad (2,6). Por ello, actualmente el diagnóstico principal se basa en la determinación de autoanticuerpos como: anticuerpos anticentrómero, anticuerpos contra la topoisomerasa I y anticuerpos contra la ARN polimerasa III, ya que son los que muestran la mayor especificidad para la ES (7).

#### **4. OBJETIVO**

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre la ES con el fin de:

- Describir la enfermedad y sus complicaciones.
- Detallar los tratamientos disponibles actualmente.
- Evaluar las opciones terapéuticas futuras.

El propósito final es poder informar al paciente sobre su enfermedad y tratamiento para promover unos cuidados personalizados y estilo de vida óptimos, así como la adherencia al tratamiento, tanto desde la Farmacia Comunitaria como desde la Farmacia hospitalaria.

## 5. METODOLOGÍA

La búsqueda de información se llevó a cabo entre los meses de febrero y marzo de 2023, en la base de datos MEDLINE a través del buscador Pubmed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Para ello se emplearon las palabras clave: *sclerodermia*, *interstitial lung disease*, *lung fibrosis* y *treatment*; los criterios de inclusión fueron: últimos 5 años, texto libre, especie humana, idiomas, tipo de artículo y el marcador booleano *AND* (Figura 1).

Una vez realizada la búsqueda utilizando las palabras clave y los filtros anteriormente citados, se descartaron duplicidades y se eligieron aquellos que eran relevantes para el tema de estudio. El resultado final fue de 17 artículos.

Finalmente, se incluyeron otros documentos obtenidos de forma indirecta a partir de referencias de los artículos citados que destacaban por su relevancia en el tema del estudio, relacionados con la descripción de la enfermedad, resultando un total de 23 citas más.

Además, para conocer la composición de los distintos principios activos se hizo uso de la base de datos del Centro de Información online de medicamento de la AEMPS-CIMA (<https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>).

Los artículos seleccionados se almacenaron en Refworks, gestor de referencias bibliográficas que permite crear, mantener y organizar las referencias bibliográficas en el formato de cita normalizado elegido, en este caso Vancouver, por ser el estilo bibliográfico más apropiado al área de Ciencias de la Salud y la Biomedicina.

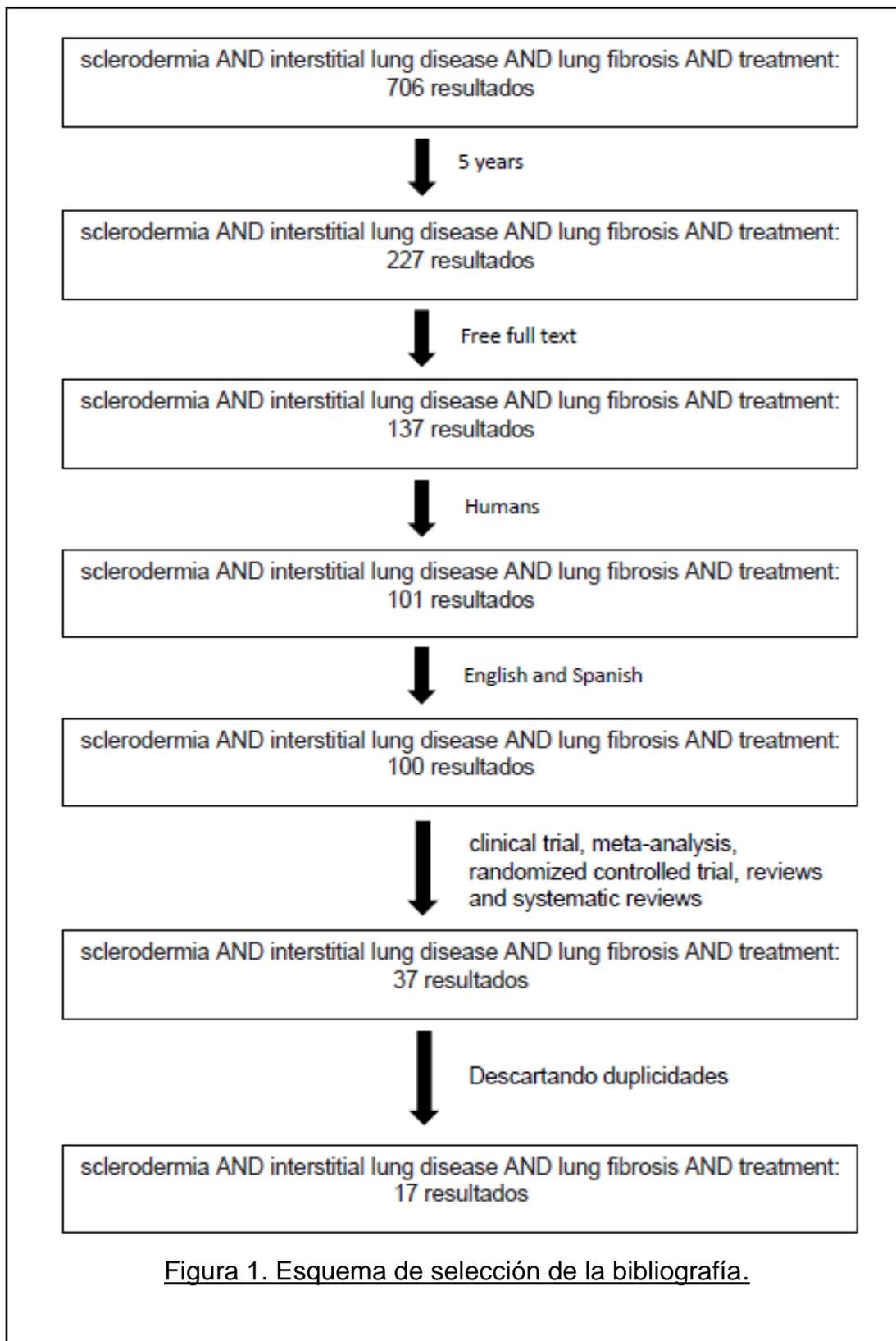


Figura 1. Esquema de selección de la bibliografía.

## **6. TRATAMIENTO**

Actualmente, no se dispone de ningún tratamiento etiológico; tampoco se dispone de fármacos que impidan la progresión de la enfermedad. Por tanto, el tratamiento es sintomático, dirigido a controlar los síntomas y las alteraciones orgánicas, con el fin de proporcionar una mayor calidad de vida a los pacientes.

### **6.1. Medicamentos más utilizados en el tratamiento de esclerosis sistémica**

Existen 2 grandes grupos farmacológicos utilizados en el tratamiento de esta patología: inmunosupresores y corticoides. Además, hay fármacos aislados como Bosentan, utilizado frecuentemente para tratar las complicaciones asociadas a la ES. En la figura 2 se muestran los lugares de acción de varios medicamentos.

#### **6.1.1 Bosentan**

Bosentan es un antagonista dual de los receptores de la endotelina. Este bloquea la hormona natural endotelina-1 encargada del estrechamiento de los vasos sanguíneos, provocando su dilatación. Se usa para tratar la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) primaria y la HAP secundaria a la esclerodermia (8). La HAP se produce por estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones dando lugar a un aumento de la presión arterial de los vasos que llevan sangre del corazón a los pulmones, disminuyendo así la cantidad de oxígeno que puede llegar a los pulmones. Bosentan ensancha las arterias pulmonares, haciendo fácil el bombeo de sangre hacia los pulmones, reduciendo la presión arterial y aliviando los síntomas. Esta HAP puede ser primaria, causada por defectos congénitos del corazón o puede ser debida a la ES. La dosis recomendada en adultos habitualmente es 62,5 mg/12 h durante las 4 primeras semanas, aumentando entonces a 125 mg/12 h dependiendo de cómo reaccione al fármaco. Los efectos adversos más comunes son sofocos, náuseas, cefalea, hipotensión, eritromelalgia, hipertrichosis, hiperhidrosis, acentuación de las telangiectasas y elevación de las transaminasas (5).

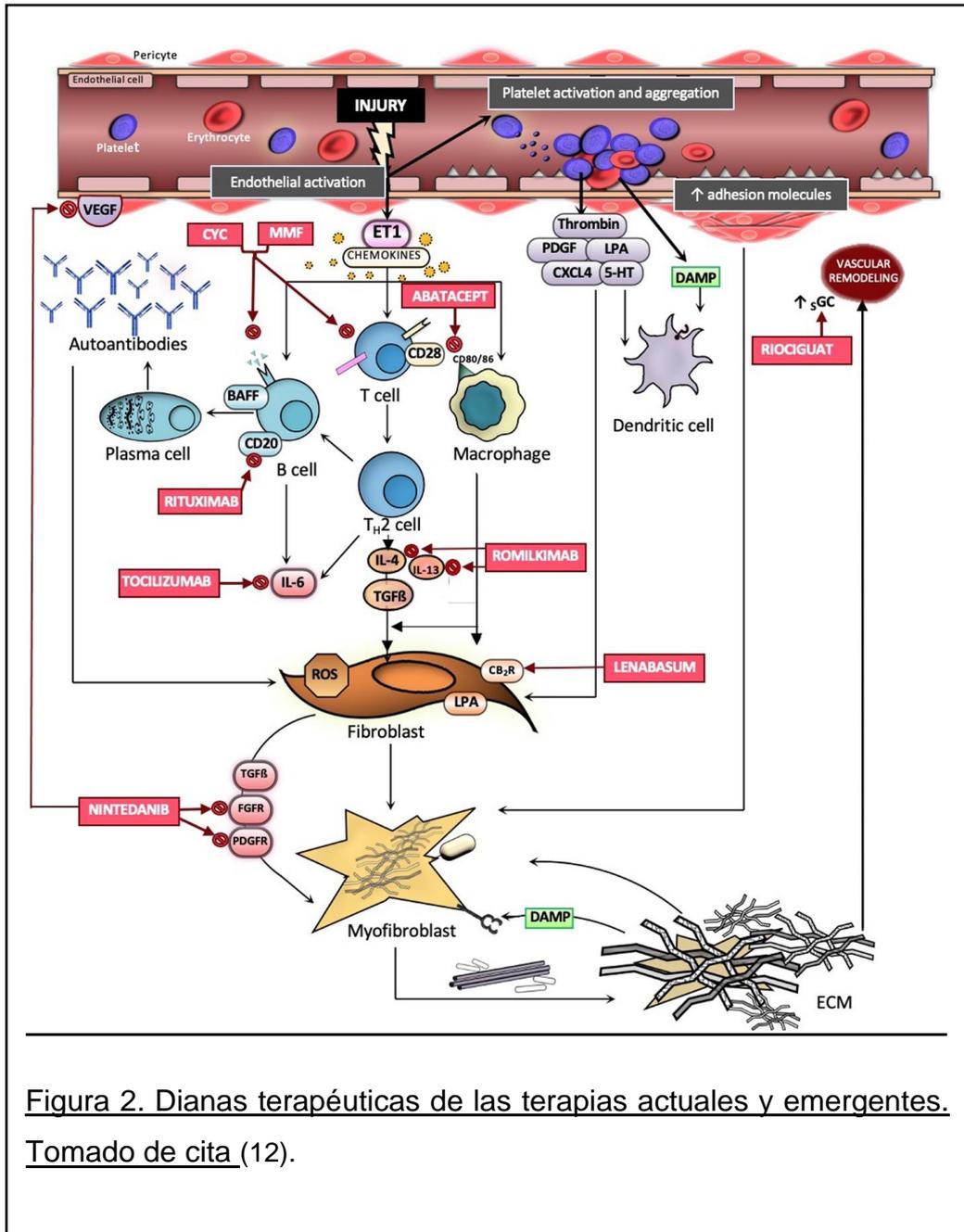


Figura 2. Dianas terapéuticas de las terapias actuales y emergentes. Tomado de cita (12).

### 6.1.2. Inmunosupresores

Son la diana terapéutica puesto que se trata de una enfermedad con carácter autoinmune donde la respuesta inmunológica se encuentra alterada. El sello característico de esta enfermedad es el acúmulo excesivo de matriz extracelular, lo que resulta en fibrosis de los tejidos y órganos. Hay varios factores implicados como son la mayor activación de miofibroblastos, señalización fibrótica anormal y mayor producción de moléculas de matriz extracelular. Los inmunosupresores se han utilizado frecuentemente para

controlar la fase inflamatoria en los pacientes en estado temprano o con enfermedad progresiva. Los agentes terapéuticos para la ES tienen como objetivo reducir la inflamación, dirigiéndose al sistema inmunitario, de ahí la gran relevancia de este grupo. Los inmunosupresores también pueden ejercer como antifibróticos, aunque con escasa eficacia (3), sin embargo, han demostrado ser beneficiosos en pacientes con Enfermedad Pulmonar Intersticial asociada a ES (EPI-ES).

### **6.1.3. Corticoides**

Los corticoides son un gran grupo utilizado con frecuencia en el tratamiento de ES por sus efectos antiinflamatorios e inmunosupresores. Los corticoides inhiben el movimiento de los leucocitos y el acceso a los tejidos inflamados, interfieren en la función de los leucocitos, fibroblastos y células endoteliales además de suprimir los factores humorales. Los corticoides se retiran cada vez que sea posible para evitar efectos secundarios a largo plazo. Se ha demostrado que dosis altas de esteroides aumentan el riesgo de crisis renal por ES (9).

## **6.2. Tratamiento de diversas manifestaciones clínicas de la esclerosis sistémica**

Como se mencionó anteriormente, la piel no es la única afectada en esta enfermedad, otros de los grandes protagonistas son los pulmones (10). Por ello, nos centraremos en ambas manifestaciones clínicas siendo estas las más frecuentes y graves.

### **6.2.1. Afectación cutánea**

La esclerosis cutánea (EC) es el síntoma principal de la ES y está presente en la mayoría de los pacientes ya sea en una distribución difusa o limitada. Siendo esta última, la que implica fibrosis de la piel en codos y/o rodillas sin afectar al tronco, aunque puede producirse engrosamiento de la piel en cara y cuello, mientras que la difusa afecta tanto a rodillas, como codos y tronco (11).

Las manifestaciones cutáneas de la ES (Figuras 3 y 4) no solo causan discapacidad funcional, sino que también contribuyen sustancialmente al dolor,

angustia psicológica y la insatisfacción con la imagen corporal (12). La fibrosis cutánea es una de las características clínicas dominantes de la EC, generalmente evaluada mediante la Puntuación Modificada de Rodnan (PMR), que mide el grosor de la piel, habitualmente utilizada para cuantificar la extensión de la EC en la práctica clínica e investigación (12). En EC la PMR generalmente aumenta durante los 4 primeros años y retrocede a partir de entonces, pero no en todos los pacientes existe este patrón (11).

Si bien la evolución natural de la EC a menudo implica una mejora gradual con el tiempo, ensayos como SLS I (13) demuestran que el tratamiento con inmunosupresión puede conducir a una mayor reducción en la extensión de la EC. Este ensayo compara la Ciclofosfamida vía oral frente a placebo. Los pacientes asignados al azar a Ciclofosfamida tuvieron una mejora en la PMR 4 veces mayor a los asignados al placebo (14) sin embargo, los efectos adversos como neutropenia, leucopenia y hematuria también fueron predominantes en el grupo con Ciclofosfamida, por lo que no se utiliza como agente de primera línea (3). En su lugar, el Micofenolato de Mofetilo (MMF) fármaco inmunosupresor, es considerado terapia de primera línea dado su perfil de efectos adversos más favorable en comparación con Ciclofosfamida (12), otro de los inmunosupresores recomendados hasta ahora, aunque sin indicación en ficha técnica.

Uno de los fármacos mencionados anteriormente, Bosentan, también se utiliza en la prevención de las úlceras digitales. El ensayo RAPIDS-2 (15) evaluó los efectos de Bosentan en comparación con el placebo en la prevención y curación de úlceras, concluyendo que se reducía un 30% el número de nuevas úlceras, pero sin diferencias significativas en la tasa de curación. Por tanto, puede desempeñar un papel importante en la prevención de úlceras digitales (14).

Otro fármaco con utilidad terapéutica es Rituximab, un anticuerpo monoclonal anti-CD20 quimérico humanizado que reduce las células B periféricas a través de la citotoxicidad mediada por células dependientes de anticuerpos (12). Aunque faltan todavía más ensayos que estudien la eficacia de Rituximab en la ES, un estudio demostró que los pacientes con EC que recibieron Rituximab experimentaron una mayor reducción en la PMR en comparación con los controles, mejorando así la calidad de vida y la afectación de los órganos internos (16). Según datos clínicos recientes, Rituximab ofrece un

papel prometedor en el tratamiento de la EC y la Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) sobre todo, en pacientes que no responden a las terapias inmunosupresoras convencionales (14).

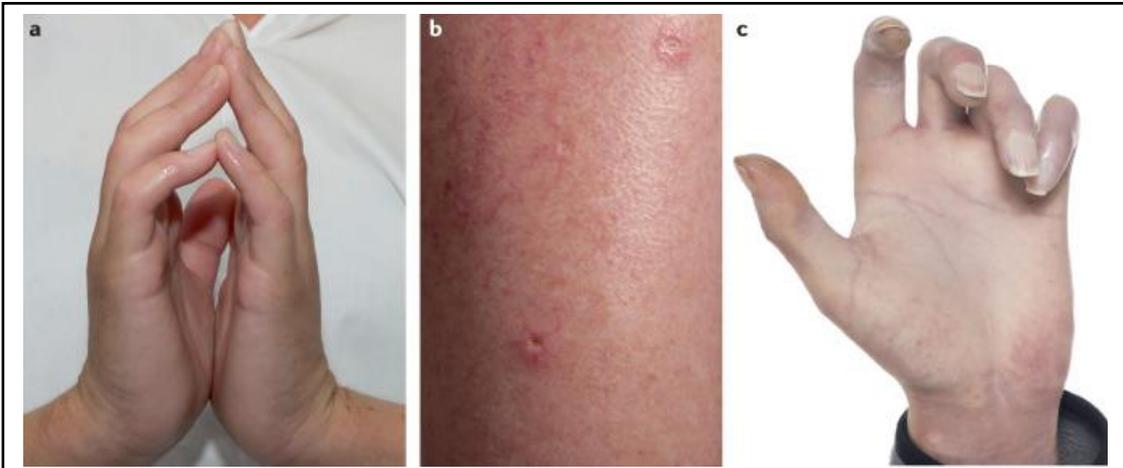


Figura 3. Afectación cutánea en la ES. Tomado de cita (40).

- a) Contracción en la flexión de los dedos.
- b) Ulceración cutánea superficial.
- c) Contracción permanente.



Figura 4. Úlceras digitales. Tomado de cita (39).

## 6.2.2. Afectación pulmonar

La EPI es una manifestación común, con alta prevalencia en la ES y una de las principales causas de muerte (10). Puede volverse fibrosante y progresiva, lo que resulta en la pérdida de la función pulmonar y la muerte prematura (17). Puede desarrollarse en cualquier paciente con ES incluidos aquellos con HAP, pero el riesgo aumenta en pacientes con ES cutánea difusa, con anticuerpos anti-topoisomerasa I y en ausencia de anticuerpos anti-centrómero. Aunque puede aparecer en cualquier momento, es más probable al principio del curso de la enfermedad, por eso los pacientes deben ser monitorizados frecuentemente en los primeros años (18).

Todos los pacientes recién diagnosticados con ES deben someterse a una valoración clínica integral, incluida la evaluación de los síntomas respiratorios, una Tomografía Computarizada de Alta Resolución (TCAR) del tórax y pruebas de función pulmonar, para la detección de EPI (17,18). La TCAR es la única forma no invasiva de diagnosticar la EPI. Puede caracterizar la naturaleza y extensión de la afectación pulmonar proporcionando información importante, como la predicción del deterioro de la función pulmonar y el riesgo de mortalidad (19,20).

No hay medicamentos aprobados exclusivamente para la EPI-ES (18). Por ello, el control regular de los pacientes con EPI-ES es importante para evaluar la progresión e informar de las decisiones de tratamiento (17). Un enfoque multidisciplinario para la evaluación, seguimiento y tratamiento de la EPI-ES proporciona la mejor atención para los pacientes (17,19). Los pacientes deben ser monitorizados para determinar la progresión, sin que exista un protocolo establecido para ello, por tanto, se requiere de un enfoque multidisciplinario (21). Actualmente, el pilar de la terapia para EPI-ES es la inmunosupresión combinada con corticoides (17,22).

Dentro de los inmunosupresores encontramos Nintedanib, un inhibidor de la tirosina quinasa, con efectos antifibróticos, antiinflamatorios y de remodelación vascular en modelos preclínicos (10). Este fármaco está aprobado para la Fibrosis Pulmonar Intersticial (FPI) y recientemente ha demostrado que reduce la tasa de progresión de EPI-ES, por lo que también está indicado en esta enfermedad. El estudio SENCIS (10) en el que participaron pacientes diagnosticados con EPI-ES, mostró que la tasa de disminución de la Capacidad

Vital Forzada (CVF) o volumen espiratorio forzado fue menor para los que recibieron Nintedanib que para los que recibieron placebo, demostrando así su eficacia si se utiliza como monoterapia o asociado al MMF (23).

Gracias a sus propiedades inmunosupresoras y perfil de seguridad favorable, el MMF se usa después del trasplante de órganos sólidos y en el tratamiento de enfermedades autoinmunes. Estudios clínicos como el SLS II (24) demostraron que el MMF es eficaz para tratar la EPI con una eficacia comparable con Ciclofosfamida. Tanto MMF, como Ciclofosfamida dieron como resultado mejoras en la CVF desde el inicio, sin diferencias significativas, salvo que hubo menos interrupciones del tratamiento por efectos adversos en el grupo de MMF que en el de Ciclofosfamida (18).

La Azatioprina es un agente inmunosupresor que inhibe la síntesis de purinas y la replicación del ADN en los linfocitos. Se demostró en el estudio retrospectivo FAST (25) que la terapia con Azatioprina después de la infusión intravenosa de Ciclofosfamida estabiliza o mejora la función pulmonar en EPI-ES (9). La Azatioprina se utiliza en monoterapia o más frecuentemente, en combinación con otros medicamentos como corticoides para reducir la dosis de estos. El efecto terapéutico puede ser evidente tras varias semanas o meses. De esta forma, se disminuye la toxicidad asociada a dosis altas y al uso prolongado de corticoides (5).

## **7. NUEVAS PERSPECTIVAS**

Recientemente se han estudiado varios fármacos y terapias novedosas para el tratamiento de EC y EPI-ES. A continuación, mencionaré alguna de ellas:

Un fármaco estudiado para tratar la EPI-ES es Tocilizumab, un anticuerpo monoclonal de la inmunoglobulina G1 recombinante humanizado, se une de manera específica a los receptores de IL6 (5). Aprobado para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis idiopática juvenil y arteritis de células gigantes combinado con Metotrexato. Dos ensayos controlados aleatorios de Tocilizumab (26,27) en ES temprana, demostraron una preservación de la función pulmonar en comparación con el placebo, independientemente del grado de EPI y FPI al inicio del estudio. Es probable que sea una oportunidad terapéutica para preservar la función pulmonar en la ES (28).

También contamos con agentes antifibróticos como Pirfenidona con propiedades antiinflamatorias como resultado de la inhibición de IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  y PDGF (29,30). Es un derivado de piridona, aprobado para la FPI demostrando en un ensayo en fase 3 (31) que retrasa el deterioro de la función pulmonar (32) su seguridad y tolerabilidad se evaluó en el estudio LOTUSS (33). Como la Pirfenidona se asocia con fotosensibilidad, se informó a los pacientes para que evitaran o minimizaran la exposición al sol, usando protectores solares y ropa adecuada (29). Los efectos adversos observados fueron similares a los informados previamente en FPI, comúnmente náuseas, cefalea, fatiga y vómitos (30). Esto llevó al lanzamiento del estudio SLS III (34), que evalúa si la combinación de terapia inmunosupresora con MMF y terapia antifibrótica con Pirfenidona tiene mayor eficacia que el inmunosupresor por sí solo. Se concluyó, que los efectos antifibróticos y de inicio rápido complementan los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores retardados del MMF, con ello se consigue una mejora significativa en la función pulmonar (29).

La ES es susceptible de tratamiento con Trasplante autológico de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) (35). En el ensayo clínico ASTIS se comparó la seguridad y eficacia del TCMH frente a la administración intravenosa de Ciclofosfamida (36). Los pacientes tratados con TCMH experimentaron más complicaciones en el primer año, pero tuvieron mejor supervivencia a largo plazo, definida como el tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la aparición de una insuficiencia orgánica grave o muerte, que aquellos tratados con Ciclofosfamida, siendo mucho mayor en pacientes que nunca habían fumado, ya que fumar está asociado con una ES más grave (35). Esta terapia presenta efectos adversos significativos, incluida la muerte prematura; por tanto, aunque es una opción de tratamiento, solo debe considerarse en pacientes con enfermedad rápidamente progresiva y con alto riesgo de insuficiencia orgánica (18).

Dentro de las nuevas terapias, las Células Estromales Mesenquimales (CEM) tienen beneficios terapéuticos inmunomoduladores, proangiogénicos y antifibróticos, presentando una nueva intervención para pacientes con ES. En un reciente estudio realizado en pacientes con EC grave, que recibieron una única infusión de CEM alogénicas derivadas de médula ósea, se observó que las CEM eran seguras y se toleraban bien durante el seguimiento a corto y largo plazo (37). Tras la primera infusión se apreció una mejora en la PMR mientras que la

CVF se mantuvo estable. A diferencia del TCMH que se asocia con un alto riesgo de complicaciones y mortalidad, las CEM pueden representar una opción más segura para tratar la EC grave, aunque todavía se precisa de más estudios para determinar que pacientes pueden beneficiarse de esta estrategia terapéutica (12).

Por último, los cuidados paliativos o de apoyo, incluyendo rehabilitación pulmonar, educación sanitaria del paciente, además de actividades físicas como ejercicio diario, juegan un papel primordial en la atenuación de los síntomas (18). La actividad física se recomienda a nivel mundial, más aún en enfermedades del tejido conectivo ya que tienen mayor impacto, de hecho, se aboga por la investigación del ejercicio como un tratamiento modificado de la ES (38). Estos cuidados deben estar disponibles para todos los pacientes en todas las etapas de la enfermedad y deben personalizarse según las necesidades de cada uno (18).

## 8. CONCLUSIONES

- Primera. Actualmente no se dispone de un tratamiento curativo de la esclerósica sistémica.
- Segunda. Las técnicas de diagnóstico son aún muy inespecíficas, siendo de vital importancia el diagnóstico precoz para mejorar la sintomatología y evitar la progresión de la enfermedad.
- Tercera. Al ser una patología en la que se ven afectados multitud de órganos, el tratamiento es muy variable y experimental, abarcando principalmente inmunosupresores y corticoides.
- Cuarta. Es necesario continuar con la investigación para el desarrollo de medicamentos capaces de curar esta enfermedad rara.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Kowalska-Kępczyńska A. Systemic Scleroderma—Definition, Clinical Picture and Laboratory Diagnostics. *Journal of clinical medicine* 2022 Apr 20;;11(9):2299.
- (2) Singh D, Parihar AK, Patel S, Srivastava S, Diwan P, Singh MR. Scleroderma: An insight into causes, pathogenesis and treatment strategies. *Pathophysiology (Amsterdam)* 2019 Jun;26(2):103-114.
- (3) Volkman ER, Andréasson K, Smith V. Systemic sclerosis. *The Lancet* 2023 -01;401(10373):304.
- (4) Hughes M, Pauling JD, Armstrong-James L, Denton CP, Galdas P, Flurey C. Gender-related differences in systemic sclerosis. *Autoimmunity reviews* 2020 Apr;19(4):102494.
- (5) :: CIMA :: Centro de información de medicamentos. Available at: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Accessed Apr 24, 2023.
- (6) Rosendahl A, Schönborn K, Krieg T. Pathophysiology of systemic sclerosis (scleroderma). *The Kaohsiung journal of medical sciences* 2022 Mar;38(3):187-195.
- (7) Utsunomiya A, Oyama N, Hasegawa M. Potential Biomarkers in Systemic Sclerosis: A Literature Review and Update. *Journal of clinical medicine* 2020 Oct 22;;9(11):3388.
- (8) *Farmacología Básica y Clínica*. 18a ed.: Medica panamericana; 2008.
- (9) van den Bosch L, Luppi F, Ferrara G, Mura M. Immunomodulatory treatment of interstitial lung disease. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease* 2022 Aug 1;;16:175346662211170-17534666221117002.
- (10) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *The New England journal of medicine* 2019 Jun 27;;380(26):2518-2528.
- (11) Pope JE, Denton CP, Johnson SR, Fernandez-Codina A, Hudson M, Nevskaya T. State-of-the-art evidence in the treatment of systemic sclerosis. *Nature reviews. Rheumatology* 2023 Apr 1;;19(4):212-226.
- (12) Bukiri H, Volkman ER. Current advances in the treatment of systemic sclerosis. *Current opinion in pharmacology* 2022 Jun 1;;64:102211.

- (13) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus Placebo in Scleroderma Lung Disease. *The New England Journal of Medicine* 2006 Jun 22;;354(25):2655-2666.
- (14) McMahan ZH, Volkman ER. An update on the pharmacotherapeutic options and treatment strategies for systemic sclerosis. *Expert opinion on pharmacotherapy* 2020 Nov 1;;21(16):2041-2056.
- (15) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, Mayes MD, Hsu VM, Carpentier P, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2011 Jan 1;;70(1):32-38.
- (16) Jordan S, Distler JHW, 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. *Annals of the rheumatic diseases* 2015 Jun 1;;74(6):1188-1194.
- (17) Khanna SA, Nance JW, Suliman SA. Detection and Monitoring of Interstitial Lung Disease in Patients with Systemic Sclerosis. *Curr Rheumatol Rep* 2022 May 1;;24(5):166-173.
- (18) Cottin V, Brown KK. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis (SSc-ILD). *Respiratory Research* 2019 Jan 18;;20(1):13.
- (19) Goldin JG, Kim GHJ, Tseng C, Volkman E, Furst D, Clements P, et al. Longitudinal Changes in Quantitative Interstitial Lung Disease on Computed Tomography after Immunosuppression in the Scleroderma Lung Study II. *Annals of the American Thoracic Society* 2018 Nov;15(11):1286-1295.
- (20) Roofeh D, Jaafar S, Vummidi D, Khanna D. Management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Current opinion in rheumatology* 2019 May 1;;31(3):241-249.
- (21) Chatterjee S, Perelas A, Yadav R, Kirby DF, Singh A. Viewpoint: a multidisciplinary approach to the assessment of patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2023 Mar 1;;42(3):653-661.
- (22) Khanna D, Maher TM, Volkman ER, Allanore Y, Smith V, Assassi S, et al. Effect of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease and risk factors for rapid progression. *RMD Open* 2023 Feb 1;;9(1):e002859.

- (23) Wollin L, Distler JHW, Redente EF, Riches DWH, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, et al. Potential of nintedanib in treatment of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *The European Respiratory Journal* 2019 Sep 1,;54(3):1900161.
- (24) 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 September 01;4(9):708-719.
- (25) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NSL, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis and rheumatism* 2006 Dec;54(12):3962-3970.
- (26) Khanna D, Denton CP, Jahreis 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 June 25;387(10038):2630-2640.
- (27) Khanna D, Lin CJF, Furst DE, Goldin J, Kim G, Kuwana M, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020 October 01;8(10):963-974.
- (28) Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, Kim GH, Furst DE, Denton CP, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis–Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, N.J.)* 2021 Jul;73(7):1301-1310.
- (29) Khanna D, Tashkin DP, Denton CP, Lubell MW, Vazquez-Mateo C, Wax S. Ongoing clinical trials and treatment options for patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford, England)* 2019 Apr 1,;58(4):567-579.
- (30) Chung MP, Chung L. Drugs in phase I and phase II clinical trials for systemic sclerosis. *Expert opinion on investigational drugs* 2020 Apr 2,;29(4):349-362.
- (31) King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *The New England journal of medicine* 2014 May 29,;370(22):2083-2092.

- (32) Distler O, Volkman ER, Hoffmann-Vold AM, Maher TM. Current and future perspectives on management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Expert review of clinical immunology* 2019 Oct 3,;15(10):1009-1017.
- (33) Khanna D, Albera C, Fischer A, Khalidi N, Raghu G, Chung L, et al. An Open-label, Phase II Study of the Safety and Tolerability of Pirfenidone in Patients with Scleroderma-associated Interstitial Lung Disease: the LOTUSS Trial. *Journal of rheumatology* 2016 Sep 1,;43(9):1672-1679.
- (34) Roth M. Scleroderma Lung Study III (SLS III): Combining the Anti-fibrotic Effects of Pirfenidone (PFD) With Mycophenolate (MMF) for Treating Scleroderma-related Interstitial Lung Disease. 2023 February 22,.
- (35) van Laar JM, Farge D, Sont JK, Naraghi K, Marjanovic Z, Larghero J, et al. Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation vs Intravenous Pulse Cyclophosphamide in Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2014 Jun 25,;311(24):2490-2498.
- (36) Burt RK, Shah SJ, Dill K, Grant T, Gheorghiade M, Schroeder J, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011 August 06;378(9790):498-506.
- (37) Safety and preliminary efficacy of allogeneic bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells for systemic sclerosis: a single-centre, open-label, dose-escalation, proof-of-concept, phase 1/2 study - ScienceDirect.
- (38) Pettersson H, Alexanderson H, Poole JL, Varga J, Regardt M, Russell A, et al. Exercise as a multi-modal disease-modifying medicine in systemic sclerosis: An introduction by The Global Fellowship on Rehabilitation and Exercise in Systemic Sclerosis (G-FoRSS). *Best practice & research. Clinical rheumatology* 2021 Sep 1,;35(3):101695.
- (39) Quintana-López G, Barahona-Correa JE, Allanore Y. Úlceras digitales en esclerosis sistémica. *Revista Colombiana de Reumatología* 2020 Dec;27:26-35.
- (40) Herrick AL, Assassi S, Denton CP. Skin involvement in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: an unmet clinical need. *Nature reviews. Rheumatology* 2022 May 1,;18(5):276-285.